Série A, nº 3895
Nº d'ordre :
4746

THÈSES

présentées à la

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Philippe LE HÉNAFF

1re *THÈSE*

Étude de quelques réactions des composés quaternaires de l'hexaméthylènetétramine.

2e *THÈSE : Propositions données par la Faculté*

Soutenues le 30 Mai 1962 devant la Commission d'examen :

MM. **SOUCHAY** — *Président*
CHARLOT, **CADIOT** — *Examinateurs*

MASSON & Cie, ÉDITEURS
120, boulevard Saint-Germain
PARIS — 1962

Série A, nº 3895
Nº d'ordre :
4746

THÈSES

présentées à la

FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

par

Philippe LE HÉNAFF

1re *THÈSE*

Étude de quelques réactions des composés quaternaires de l'hexaméthylènetétramine.

2e *THÈSE : Propositions données par la Faculté*

Soutenues le 30 Mai 1962 devant la Commission d'examen :

MM. SOUCHAY *Président*
CHARLOT, CADIOT *Examinateurs*

MASSON & Cie, ÉDITEURS
120, boulevard Saint-Germain
PARIS — 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen ..... M. ZAMANSKY

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.
PRENANT	T	Anatomie et histologie comparées.
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.
PRÉVOST	T	Chimie organique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.
WYART	T	Minéralogie et Cristallographie.
TEISSIER	T	Zoologie.
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay).
P. AUGER	T	Physique quantique et Relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.
FAVARD	T	Géométrie supérieure.
COULOMB	T	Physique du Globe.
M^lle COUSIN	T	Biol. animale (S.P.C.N.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.
P. DRACH	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.)
EPHRUSSI	T	Génétique.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.) et sédim.
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).
LUCAS	T	Recherches physiques.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.
ARNULF	T	Optique appliquée
M. MORAND	T	Enseignement de physique.
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).
FORTIER	T	Mécanique expérim. des fluides.
DANJON	T	Astronomie.
PETIT	T	Biologie maritime.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHHORN	T	Botanique.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).
M^lle CAUCHOIS	T	Chimie physique.
THELLIER	T	Physique du Globe.
L'HÉRITIER	T	Biologie générale (Orsay).
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).
PONCIN	T	Mécanique générale.
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
QUELET	T	Chimie organique.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T	Chimie macromolécul.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
JUNG	T	Pétrographie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
WIEMANN	T	Chimie org. et structurale.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et physique céleste (Orsay).
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES	T	Théories physiques.
AMIEL	T	Chimie générale.
HOCART	T	Minéralogie et Cristallographie.
J.-P. MATHIEU ...	T	Physique (Optique).
COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
MAY	T	Zoologie (Orsay).
CHOQUET	T	Théorie des fonct. et topologie.
FELDMANN	T	Biologie végétale marine.
GUINIER	T	Physique des solides (Orsay).
JOST	T	Physiologie comparée.
FORTET	T	Calcul des probabilités et physique mathématique.
SCHWARTZ	T	Calcul diff. et intégr.
CHOUARD	T	Physiologie végétale.
MALAVARD	T	Aviation (Techn. Aéronaut.).
BRELOT	T	Calcul différentiel et intégral.
NORMANT	T	Synthèse organique générale.
BÉNARD	T	Chimie minérale.
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).
DUGUÉ	T	Statistiques mathém.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie végétale
MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
KIRRMANN	T	Théories chimiques.
CHADEFAUD	T	Botanique.
M^lle LE BRETON ..	T	Physiologie de la nutrition.
SALEM	T	Mathématiques générales.
LELONG	T	Application de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées.
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).
GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).
PISOT	T	Techniques mathématiques de la physique.
E. ROCH	T	Géologie.
SCHATZMAN	T	Astrophysique.
TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
LENNUIER	T	Physique (M.G.P.).
RIZET	T	Génétique (Orsay).
ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
M^me TONNELAT ...	T	Physique théorique.
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
SOUCHAY	T	Chimie générale.
AIGRAIN	T	Électrotechnique générale.
BRUSSET	T	Chimie systématique.
M. LÉVY	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
M^me CHAIX	T	Chimie biologique.
M^me HUREL-PY ...		Biologie végétale (P.C.B.)
PIAUX	T	Chimie (M.P.C.).
BRUN	T	Mécan. théorique des fluides.
LEDERER	T	Chimie biologique.
M^me DUBREIL	T	Mathématiques (Agrég.)
M^me LELONG	T	Mathématiques (E.N.S.).
BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
COTTE	T	Physique électricité.
J.-E. DUBOIS	T	Chimie organique.
LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.).
A. MICHEL	T	Chimie minérale (Orsay).
OLMER	T	Énergétique générale.
ROUAULT	T	Électricité (Orsay).
GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
BARCHEWITZ	T	Chimie physique.
BROSSEL	T	Physique atomique .
BUSER		Physiologie comparée.
CAMUS		Physiologie végétale (B.M.P.V.).
CASTAING	T	Physique (Orsay).
CURIEN	T	Minéralogie et Cristallographie.
MOYSE	T	Physiologie végétale (Orsay).
NOIROT		Évolution des êtres organisés.
PANNETIER	T	Chimie générale (Orsay).
POSSOMPES	T	Zoologie.
PULLMAN	T	Chimie théorique.
TEILLAC	T	Physique nucléaire et Radioactivité
TONNELAT	T	Biologie physico-chim.
VILLE	T	Économétrie.
WILLEMART		Chimie (P.C.B.).
DODE	T	Chimie (Orsay)
FREYMANN	T	Recherches physiques.
GUINOCHET	T	Biol. végét. (S.P.C.N.) (Orsay).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEURS *(suite)*

ROLLET	T	Chimie (P.C.B.).
M^lle JOSIEN	T	Chimie (S.P.C.N.).
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
ARNOULT	T	Électronique (Orsay).
CHAPELLE	T	Physique (Orsay).
DELANGE	T	Mathématiques (Orsay).
DENY	T	Mathématiques générales (Orsay).
GERMAIN	T	Mécanique théorique des fluides.
G. LUCAS	T	Géologie.
ALLARD	T	Chimie physique.
BERTHELOT	T	Physique fondamentale des hautes énergies (Orsay).
BRICARD	T	Météorologie et physique de l'atmosphère
M^me ALBE-FESSARD.		Psychophysiologie.
FRIEDEL		Physique des solides (Orsay).
M. JULIA		Études des mol. naturelles complexes.
LENDER	T	Biol. animale (S.P.C.N.) (Orsay).
MAGAT		Physicochimie des radioéléments.
M^lle QUINTIN	T	Électrochimie.
MONOD	T	Chimie du métabolisme.
BENOIT	T	Physiol. anim. (Orsay)
DE POSSEL	T	Analyse numérique.
CHARLOT	T	Chimie analytique.
HAÏSSINSKY	T	Radiochimie.
LEMÉE	T	Physiol. vég. (B.M.P.C.) (Orsay).
GUÉRIN	T	Chimie (M.P.C.) (Orsay).
M. CHATELET		Chimie (P.C.B.).
JEAN	T	Physique nucléaire (Orsay).
MATTLER	T	Physique (S.P.C.N.).
L. MICHEL		Physique théor. des hautes énergies (Orsay).
BERGERARD		Zoologie (Orsay).
BERTEIN		Électronique (Orsay).
BOUISSIÈRES		Chimie des radioéléments (Orsay).
M^me COUTURE		Thermodynamique et mécanique physique.
ELLENBERGER		Géologie appliquée sur le terr.
FRANC		Biol. animale (P.C.B.).
SCHNELL		Botanique tropicale (Orsay).
STOLKOWSKI		Physiologie générale.
ACHER		Chimie biol. (Orsay).
BAUDOIN		Biologie animale (P.C.B.).
BEAUMONT		Biologie animale (S.P.C.N.).
BLAMONT		Géophysique ionosphère.
BOURREAU		Botanique.
D. CURIE		Physique (M.G.P.).
DURAND-DELGA ...		Géologie.
FRÉON	T	Chimie organique (Orsay)
HELLER		Physiologie végétale.
TORTRAT		Calcul des probabilités.
CAILLEUX		Géologie (S.P.C.N.).
MAGNAN	T	Physique (S.P.C.N.).
DAUDEL	T	Mécanique ondulatoire appliquée à la chimie théorique et à la physique nucléaire.
M^lle FOURCROY ...		Biol. végétale (S.P.C.N.)
M^me CHOQUET-BRUHAT	T	Mécanique analytique et mécanique céleste.
M^lle VEIL		Physiologie générale.
LWOFF	T	Microbiologie.
SIESTRUNCK	T	Mécanique physique et expérimentale.
LACOMBE	T	Métallurgie des métaux nucléaires.
BROCHARD	T	Physique P.C.B. (Orsay)
CABANNES	T	Mécanique générale.
LESIEUR	T	Mathématiques M.P.C. (Orsay).
MAZET	T	Mécanique générale (Orsay).
CAIRE		Géographie phys. et Géol. dynamique.
COMOLET		Mécanique des fluides.
CORABŒUF		Physiologie animale.
DELLOUE		Physique de l'exosphère.
GORENFLOT		Botanique II (Orsay).
HOUILLON		Biologie animale (P.C.B.).
J. JULLIEN		Chimie (P.C.B.).
MALGRANGE		Tech. math. de la Phys.
OLIVIER		Anthropologie.
NOZERAN	T	Botanique II (Orsay).
BLANC-LAPIERRE...		Phys. E.N.S. (Orsay).

Secrétaire Général ..... R. POULLAIN

A M. le Professeur Delépine, membre de l'Institut, qui a le premier abordé l'étude des réactions des composés quaternaires de l'hexaméthylènetétramine,

A M. le Professeur L. Denivelle qui, en m'ouvrant son laboratoire, en soutenant mon effort et en contrôlant mes recherches, en a permis l'aboutissement,

A M. le Professeur A. Willemart, dont les encouragements m'ont été précieux,

A. M. H. Guinot qui a accueilli l'ingénieur chimiste débutant que j'étais dans les rangs du personnel de la Société E.R.I.C., où j'ai commencé mes travaux sur les dérivés de l'hexaméthylènetétramine,

Je dédie avec reconnaissance cet ouvrage dont l'élaboration n'aurait pu se poursuivre sans l'intérêt agissant qu'ils n'ont cessé de lui porter.

Je tiens à remercier également M. Ringeissen, sous-directeur du Laboratoire de Chimie Tinctoriale au Conservatoire National des Arts et Métiers, pour l'appui qu'il m'a accordé, ainsi que mes camarades de laboratoire dont la sympathie m'a été précieuse.

Référence : *Thèse de Paris*, 1962.

Laboratoire de Chimie Tinctoriale
(Professeur L. Denivelle)
Conservatoire National des Arts et Métiers
292, Rue Saint-Martin, Paris 3e

ÉTUDE DE QUELQUES RÉACTIONS DES COMPOSÉS QUATERNAIRES DE L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE

Par

Philippe LE HÉNAFF

INTRODUCTION

L'existence ae composés quaternaires de l'hexaméthylène-tétramine a été reconnue vers 1890 au cours de recherches sur la constitution des composés du formol avec les amines et l'ammoniac (1) (2) (3). *Delépine* (4), *en même temps que des études sur la constitution, la thermochimie et les complexes de l'hexaméthylène-tétramine, a mis au point la préparation d'amine primaire à partir de dérivés halogénés en passant par l'intermédiaire de ces composés quaternaires. En effet, l'hexaméthylène-tétramine (que nous appellerons dorénavant en abrégé H. M. T.) réagit assez aisément avec les dérivés halogénés pour donner des sels quaternaires :*

(1) $$C_6H_{12}N_4 + RX \rightarrow C_6H_{12}N_4^+ - R + X^-$$

qui sont décomposés en milieu acide en formol, sel d'ammonium et sel d'amine primaire suivant la réaction globale :

(2) $$C_6H_{12}N_4^+ - R\cdot X^- + 3\,HCl + 6\,H_2O \rightarrow 3\,ClNH_4 + XH\cdot NH_2R + 6\,HCHO.$$

En pratique, Delépine effectue cette décomposition par chauffage avec HCl *en milieu hydroalcoolique et sépare le formol à l'état de formal. Il ne reste plus dans le résidu qu'un mélange de sels d'ammonium et d'amine primaire, souvent facile à séparer après traitement alcalin. Malgré sa complication apparente, la réaction est particulièrement intéressante en raison des rendements élevés en amine primaire (80-90 p. 100) ; les autres méthodes d'amination des dérivés halogénés ne dépassent pas en général 70 à 75 p. 100 en dépit de l'emploi de gros excès d'ammoniac. La méthode ainsi indiquée par Delépine a été employée par Auger, qui l'a appliquée à la préparation du glycocolle à partir d'acide monochloracétique* (5) *et par Galat et Elion* (6), *qui ont amélioré et simplifié le mode opératoire dans le cas de dérivés halogénés peu réactifs.*

Une autre réaction intéressante de ces composés quaternaires a été découverte par Sommelet (7) *: lorsque l'on traite par l'eau bouillante le chlorhydrate d'une de ces bases quaternaires, par exemple le dérivé benzylé, on*

(1) A. Wohl, *Ber.*, 1885, **19**, 1843.
(2) H. Meyer, *Ber.*, 1888, **21**, 2883.
(3) R. Jacobs et Heidelberger, *J. Biol. Chem.*, 1915, **21**, 455.
(4) M. Delépine, *C. R.*, 1895, **120**, 501 ; 1897, **124**, 292 ; *Bull. Soc. Chim.*, 1895 (3), **13**, 358.
(5) V. Auger, *Bull. Soc. Chim.*, 1899 (3), **21**, 5.
(6) A. Galat et G. Elion, *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 3585.
(7) M. Sommelet, *C. R.*, 1913, **157**, 852 ; *Bull. Soc. Chim.*, 1915 (4) **17**, 82 et 1917 (4), **23**, 96.

observe la formation de l'aldéhyde correspondant ; dans l'exemple choisi, la réaction s'écrit :

(3) $C_6H_{12}N_4^+ - CH_2 - C_6H_5 \cdot X^- + 6\,H_2O \rightarrow C_6H_5 - CHO + XH \cdot NH_2CH_3 + 3\,NH_3 + 5\,HCHO.$

Le mode opératoire est simple ; on chauffe à reflux une solution aqueuse concentrée du sel quaternaire pendant 1 à 2 heures ; on acidifie ensuite le mélange et on sépare l'aldéhyde par extraction ou par entraînement à la vapeur ; dans le cas du benzaldéhyde, le rendement peut dépasser 80 p. 100. On peut même, profitant du fait que la réaction de l'H. M. T. avec le chlorure de benzyle est rapide, se borner à chauffer à reflux un mélange équimoléculaire d'H. M. T. et de ce dérivé chloré : les rendements sont à peine inférieurs et on évite ainsi la préparation et l'isolement du composé quaternaire, qui serait préparé par chauffage d'un mélange équimoléculaire d'H. M. T. et de dérivé chloré dans un solvant peu polaire tel que le chloroforme.

Sommelet a vérifié que la réaction se produit également avec les dérivés aliphatiques, en donnant cependant de moins bons rendements que pour les amines aromatiques. Plusieurs auteurs ont ensuite confirmé les résultats de Sommelet et ont étendu sa méthode à d'autres dérivés aromatiques sans changer notablement son mode opératoire.

La réaction de Delépine est assez facile à expliquer, puisque l'on sait que les produits de condensation du formol avec l'ammoniac ou les amines sont décomposés par les acides en formol et sel d'ammonium ; c'est en particulier le cas de l'H. M. T. elle-même comme l'a montré Tada [8] *qui a récemment effectué une étude précise des vitesses de décomposition en milieu acide de l'H. M. T. et de divers composés qui s'y rattachent. Si on admet comme structure de ces composés d'addition des dérivés halogénés sur l'H. M. T. celle d'un ammonium quaternaire, on voit que l'amine cherchée existe déjà sous forme combinée au formol et à l'ammoniac et que l'acide se bornera à rompre ses liaisons avec les groupes formol : l'amine avait déjà pris naissance lors de la première réaction entre H. M. T. et dérivé halogéné et l'acide n'a fait que la libérer.*

Le mécanisme détaillé est plus difficile à imaginer ; bien que des travaux importants aient été entrepris pour résoudre un problème voisin, l'action de l'acide nitrique sur l'H. M. T., il n'a pas été possible de déterminer avec certitude le chemin que suit cette décomposition. Les étapes de la synthèse de l'H. M. T. à partir de formol et d'ammoniac sont elles-mêmes controversées en dépit de plusieurs études ; le fait est d'ailleurs compréhensible puisque dans cette synthèse s'établissent 12 liaisons carbone-azote dont l'ordre de formation varie peut-être avec les conditions opératoires.

La réaction de Sommelet est au contraire beaucoup plus surprenante que la précédente puisque, pour passer du chlorure de benzyle ou de la benzylamine au benzaldéhyde, il a fallu arracher un hydrogène au carbone voisin du noyau. A en juger par l'équation (3) *qui représente bien les résultats, il semble que l'hydrogène correspondant soit allé se fixer sur un groupe formol pour donner la méthylamine.*

Dans plusieurs publications [9], *Angyal et ses collaborateurs ont tenté d'élucider ce mécanisme. Après avoir confirmé les résultats de Sommelet, ils ont examiné diverses possibilités et les ont soumises à l'épreuve des faits ; ils sont parvenus ainsi à fournir une explication qui, malheureusement, comporte encore beaucoup de lacunes et qui d'ailleurs sur certains points paraît en contradiction avec l'expérience. Nous résumerons d'abord les faits expérimentaux qu'ils apportent, puis les conclusions qu'ils en tirent :*

1° Un mélange de chlorhydrate de benzylamine et d'H. M. T. donne d'aussi bons rendements en benzaldéhyde que le sel quaternaire ; ce fait avait déjà été reconnu par Sommelet, puis par Graymore [10]. *Cependant, la réaction ne se produit qu'entre* p*H 3 et* p*H 7 avec un maximum vers* p*H 4.*

2° Lorsque l'H. M. T. est absente, c'est-à-dire lorsque l'on fait réagir un mélange HCHO-*benzylamine vers* p*H 4, on obtient un rendement de 20-25 p. 100 de benzaldéhyde et on note la présence de 60 p. 100 de méthylbenzylamine ; par contre, on n'a pas formation de méthylamine comme dans le cas où l'on emploie l'H. M. T. Il est assez clair que l'on a méthylé une partie de la benzylamine tandis que l'on déshydrogénait le reste en benzaldéhyde. Notons que l'on retrouve une quantité d'ammoniac égale à la quantité de benzaldéhyde formée.*

3° La réaction de Sommelet est accompagnée de réactions de méthylation de l'ammoniac ou des amines qui perturbent les proportions des produits finaux d'après la réaction classique :

(4) $NH_4^+ + 2\,HCHO \rightarrow CH_3 - NH_3^+ + HCO_2H.$

Angyal suggère que l'on pourrait distinguer plusieurs étapes dans la réaction globale à partir du chlorure de benzyle et d'H. M. T. : la première réaction serait la formation de sel quaternaire qui s'hydrolyserait ensuite dans les conditions de la réaction (p*H 4-6*) *en un mélange de benzylamine, ammoniac et formol ; dans cette zone de* p*H pourraient exister des combinaisons formol-ammoniac du type* $H_2N - CH_2OH$ *et* $NH = CH_2$. *Ces méthylènes amines seraient présentes au moins en faible quantité sous forme de carbocations* $NH_2 - CH_2^+$ *qui constituent une forme mésomère de* $H_2N^+ = CH_2$. *L'existence de tels composés a en effet été suggérée par plusieurs auteurs* [11] [12] *et, dans un cas au moins* [13] *des arguments solides ont*

[8] H. TADA, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 255.
[9] S. J. ANGYAL et coll., *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2700 ; **1950**, 2, 141 ; **1953**, 1742 ; *Organic Reactions*, vol. VIII, 198.
[10] J. GRAYMORE et A. DAVIES, *J. Chem. Soc.*, **1945**, 293.
[11] P. J. MCLAUGHLIN et E. C. WAGNER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1944, **66**, 251.
[12] E. C. WAGNER, *J. Org. Chem.*, 1954, **19**, 1862.
[13] T. STEWART et W. BRADLEY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, **54**, 4172.

été apportés quant à leur existence réelle en solution. La réaction de déshydrogénation proprement dite s'écrirait alors :

(5) $R-CH(H)-NH_2 + R'-NH-CH_2^+ \rightarrow R'NH-CH_3 + R-CH=NH_2^+ \xrightarrow{H_2O} R-CHO + NH_3$

le radical R′ *de l'ion carbonium pouvant être, suivant les circonstances,* CH_2OH, — H *ou* $-CH_2-C_6H_5$.

Ce mécanisme apparaissait compatible avec ce que l'on connaissait de la réaction de Sommelet. Il explique en particulier la naissance d'une quantité de méthylamine égale à la quantité de benzaldéhyde, la possibilité de substituer un mélange benzylamine-H. M. T. au sel quaternaire dérivé du chlorure de benzyle ainsi que les limitations de p*H de la réaction. Cependant, l'intermédiaire carbonium responsable n'est pas prouvé ; son existence même étant possible, mais non certaine.*

D'ailleurs il résulte des expériences que nous avons faites que la réaction de Sommelet se produit fort bien à des p*H aussi élevés que* p*H 9 ; à ce* p*H, l'H. M. T. n'est certainement pas dissociée en formol et ammoniac. D'autre part, la vitesse initiale de la réaction se révèle indépendante du* p*H et de la concentration, seul le rendement final varie par suite de réactions parasites.*

Mais avant d'étudier de plus près ces expériences, il convient de faire quelques remarques sur une variante de la réaction de Delépine qui s'est révélée très intéressante pour la préparation d'acides aminés. Si l'on fait agir en milieu neutre ou peu alcalin l'ammoniac sur une solution aqueuse du sel quaternaire correspondant à l'acide chloracétique, on observe la formation de glycocolle et d'H. M. T. ; on peut représenter ces résultats par la réaction globale :

(6) $C_6H_{12}N_4^+-CH_2-CO_2^- + NH_3 \rightarrow C_6H_{12}N_4 + H_3^+N-CH_2-CO_2^-$.

Une réaction voisine a été trouvée par Graymore [14] *qui, en faisant agir l'ammoniac concentré sur le dérivé quaternaire du chlorure de benzyle avait isolé le trimère de la méthylène-benzylamine ; la réaction s'écrirait alors :*

(7) $3\,C_6H_{12}N_4 - CH_2 - C_6H_5 \cdot Cl + NH_3 \rightarrow (CH_2=N-CH_2-C_6H_5)_3 + 2{,}5\,C_6H_{12}N_4$

dans ce cas, en effet, le trimère de la méthylène-amine est insoluble dans l'eau et décante.

Profitant du fait que la formation de glycocolle s'accompagne de la régénération de l'H. M. T., on peut réutiliser celle-ci dans la préparation d'un dérivé quaternaire qui sera décomposé à nouveau par l'ammoniac en H. M. T. et glycocolle ; le cycle pourra être recommencé de telle sorte qu'une quantité minime d'H. M. T. suffira pour la conversion d'acide chloracétique en acide aminé. Un procédé industriel basé sur ce principe [14 bis] *a pu être mis au point dans le laboratoire de M. Guinot à Versailles ; son mode opératoire est le suivant :*

A une faible quantité d'H. M. T. en solution aqueuse (préparée par mélange de formol et d'ammoniac) chauffée vers 70°, on additionne peu à peu une solution concentrée d'acide chloracétique ; on maintient le p*H de la solution entre 6 et 9 par addition d'ammoniac, gazeux ou en solution concentrée. Il se produit alors les deux réactions successives :*

(8) $Cl-CH_2-CO_2H + NH_3 + C_6H_{12}N_4 \rightarrow C_6H_{12}N_4^+ - CH_2 - CO_2^- + NH_4Cl$

(9) $C_6H_{12}N_4^+-CH_2-CO_2^- + NH_3 \rightarrow C_6H_{12}N_4 + H_3^+N-CH_2-CO_2^-$.

La première réaction est rapide et indépendante du p*H tandis que la seconde est favorisée par la concentration d'ammoniac ; à condition d'additionner lentement l'acide chloracétique, celui-ci trouvera toujours dans la solution suffisamment d'H. M. T. pour donner le sel quaternaire. D'autre part, aux* p*H inférieurs à 8, le glycocolle déjà formé sera présent sous forme d'ion double : l'acide chloracétique ne pourra donc pas réagir avec lui pour donner l'acide imino-diacétique* $NH(CH_2-CO_2H)_2$ *qui est un des principaux sous-produits obtenus dans la préparation du glycocolle par action de l'ammoniac concentré sur l'acide chloracétique.*

Lorsque l'addition de l'acide chloracétique est terminée, on maintient le chauffage pendant une trentaine de minutes, puis, après refroidissement, on additionne du méthanol ; le glycocolle est insoluble dans le milieu tandis que chlorure d'ammonium et H. M. T. restent en solution ; on filtre, lave et sèche. En employant 0,15 mole d'H. M. T. par mole d'acide chloracétique mis en œuvre, on obtient un rendement de 90-92 p. 100 ; comme 4 à 5 p. 100 du glycocolle demeurent en solution, le rendement global s'établit à 94-97 p. 100. L'emploi de quantités plus faibles d'H. M. T. est possible : la vitesse de réaction diminue alors et les rendements sont un peu inférieurs.

Cette méthode de préparation a été appliquée à d'autres acides aminés ; alanine et valine et des résultats satisfaisants ont été obtenus bien que les vitesses de réaction soient moins rapides et les rendements moins bons. Le procédé se révèle intéressant du point de vue industriel, spécialement dans le cas du glycocolle, car la consommation de formol et d'ammoniac est faible, le rendement en glycocolle élevé et le mode opératoire simple. De plus, il évite l'emploi de gros volumes d'ammoniac, qui entraîne des frais élevés, tant pour la récupération de l'ammoniac non consommé que pour la concentration des solutions diluées de glycocolle obtenues.

Ces recherches ayant été développées en vue d'une application industrielle, on a cherché à déterminer le mode opératoire donnant les meilleurs rendements tout en res-

[14] J. GRAYMORE, *J. Chem. Soc.*, **1947**, 117.

[14 bis] Brevet Français 1 237 327 ; 25/11/1960.

tant simple, sans se préoccuper du mécanisme profond de la réaction, dont l'étude paraissait très compliquée du fait du grand nombre d'intermédiaires possibles et de leurs propriétés très voisines, se prêtant mal à l'analyse.

Il nous a cependant semblé qu'un examen du mécanisme intime de la réaction serait intéressant, tant du point de vue scientifique qu'industriel : la réactivité de ces composés quaternaires de l'H. M. T. est en effet assez grande et peut-être serait-il possible de généraliser leur emploi pour la préparation d'amines primaires avec de bons rendements. Par ailleurs, les travaux précédents que nous venons de résumer, à l'exception de celui d'Angyal, ne fournissent guère de renseignements sur cet aspect des diverses réactions des composés quaternaires. On n'est d'ailleurs pas beaucoup mieux fixé sur les autres réactions qui mettent en jeu le formol et les amines. Citons parmi celles-ci la réaction de Mannich qui consiste à fixer un groupe amino-méthyl sur un composé carbonylé :

$$(10)\quad R - CO - CH_3 + HCHO + R'_2 - NH \cdot HCl \rightarrow R - CH_2 - NR'_2 \cdot HCl + H_2O.$$

Elle est très générale et donne souvent de bons rendements. Citons également la réaction de Leuckart et Wallach, avec ses diverses variantes, qui réalise la méthylation des amines ou de l'ammoniac par le formol en présence d'un excès de formol ou d'acide formique. Un exemple serait :

$$(11)\quad ClNH_4 + 2\,HCHO \rightarrow ClH \cdot NH_2 - CH_3 + HCO_2H.$$

La parenté de ces réactions avec celle de Sommelet semble étroite et une étude des mécanismes de réaction des composés quaternaires de l'H. M. T. est donc susceptible de fournir des indications sur les mécanismes des autres réactions entre formol et amines.

Les recherches que nous avons entreprises ont eu d'abord pour but de nous familiariser avec le comportement des solutions aqueuses des composés quaternaires et en particulier de mettre au point des procédés de dosage de ces corps en présence d'H. M. T. Après avoir précisé quelques-unes de leurs propriétés physiques et chimiques et en particulier leur stabilité en fonction du pH, nous avons abordé l'étude de l'action du sulfite de sodium sur ces solutions, étude qui a conduit à des résultats cinétiques intéressants, pouvant contribuer à expliquer certaines réactions des composés quaternaires dont la réaction de Sommelet. Nous avons ensuite entrepris l'examen de l'action de l'ammoniac sur le sel quaternaire de l'acide chloracétique qui nous a fourni des résultats compatibles avec ceux obtenus dans les recherches précédentes. Nous avons enfin fait l'étude de la réaction de Sommelet et nous sommes parvenus à en donner une explication qui cadre mieux avec les faits que celle proposée par Angyal. L'ensemble de ces recherches montre l'étroite parenté de ces trois réactions qui semblent toutes faire intervenir des ions carbonium.

Les deux composés quaternaires dont le comportement a été principalement étudié étaient ceux dérivés de l'acide chloracétique et du chlorure de benzyle ; quelques expériences ont été menées avec d'autres dérivés de façon à préciser l'influence de la structure du radical halogéné sur la réactivité.

CHAPITRE PREMIER

PRÉPARATION ET PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES DES SELS QUATERNAIRES DE L'HEXAMÉTHYLÈNE-TÉTRAMINE

Méthode de préparation

Le procédé le plus simple pour obtenir ces dérivés quaternaires est la réaction du dérivé halogéné correspondant sur l'H. M. T. en solution chloroformique comme l'a indiqué Delépine. Après un temps de reflux dépendant de la réactivité du dérivé halogéné, le sel quaternaire insoluble est séparé par filtration avec un rendement pouvant atteindre 90-95 p. 100. Le dérivé iodé réagit plus vite que le dérivé bromé, lui-même plus réactif que le dérivé chloré ; toutes choses égales d'ailleurs, les halogénures primaires réagissent plus vite que les dérivés secondaires. On peut améliorer la vitesse de réaction des dérivés chlorés peu réactifs suivant un procédé dû à Galat et Elion [6] : on opère en milieu alcoolique et on additionne au mélange H. M. T. + dérivé chloré de l'iodure de potassium à raison d'une molécule par molécule de dérivé chloré ; il se produit probablement un échange d'halogène qui facilite la réaction ultérieure avec l'H. M. T. L'eau peut parfois être utilisée comme solvant si l'on désire seulement une solution de sel quaternaire ; comme elle a l'inconvénient de favoriser la réaction de Sommelet, elle ne peut convenir que pour des cas particuliers tandis que le chloroforme est d'emploi général.

Nous avons étudié en détail la vitesse de réaction du chloracétate de sodium sur l'H. M. T. en solution aqueuse ; dans ce cas en effet, l'eau constitue le meilleur solvant et on n'a pas à craindre la réaction de Sommelet très lente pour ce composé. La réaction qui s'écrit :

$$(12)\quad C_6H_{12}N_4 + Cl - CH_2 - CO_2^- \rightarrow C_6H_{12}N_4^+ - CH_2 - CO_2^- + Cl^-$$

est suivie par la vitesse d'apparition d'ion Cl^- ; on peut également doser le composé quaternaire formé (voir chapitre II) ; ce dosage concorde avec le précédent, mais est cependant moins précis. Les conclusions tirées des expériences sont les suivantes :

— La vitesse de réaction est proportionnelle à la concentration du chloracétate ainsi qu'à celle de la base H. M. T., l'ion hexaméthylène-tétrammonium étant inactif (fig. 1).

— Le *p*H n'a pas en soi d'influence sur la vitesse ; il ne joue un rôle qu'en dessous de *p*H 7 en réduisant la quantité de base H. M. T. disponible par suite de sa transformation en ion inactif.

— La réaction se produit sans variation de *p*H, ce qui indique qu'en solution tout au moins, une charge positive est venue compenser l'apparition d'un ion Cl^-. Ceci est conforme à l'équation (12), la charge ⊕ correspondant à l'ammoniac quaternaire formé.

— La force ionique, aux concentrations assez élevées ou nous avons opéré, se révèle de peu d'influence.

— L'énergie d'activation de la réaction est de 23 Cal, valeur tout à fait normale pour une réaction bimoléculaire de ce type. La constante de vitesse déduite des expériences est élevée lorsqu'on la compare aux réactions d'autres amines.

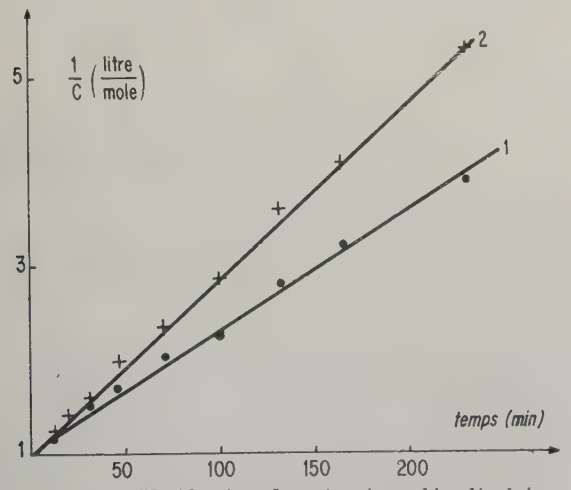


FIG. 1. — *Vérification du mécanisme bimoléculaire.*
Courbe 1 : *p*H 6,1, courbe 2 : *p*H 7,2,
T = 31°4, $C_{HMT} = C_{Ac\ chlor} = 1{,}0$ M.

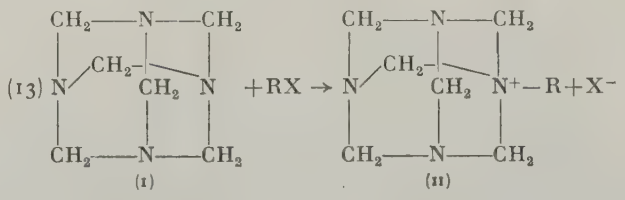
Le tableau I donne les valeurs des constantes de vitesse du deuxième ordre ($k_2 . 10^3$), temps en minutes.

TABLEAU I

	Concentration $c_{H.\,M.\,T.} = c_{Chlo} = 1{,}0$ M/l				$C_{réactifs} = 0{,}45$ M/l	
*p*H	6,1	6,5	7,2	8,4	7,3	6,5
T° = 18,3	3,05	3,15	3,45	3,62		2,80
T° = 31,4	12,5	20,1	19,8		15,6	

Structure des dérivés quaternaires de l'H. M. T.

Jusqu'à présent, nous n'avons pas fourni de précisions sur la structure de ces composés ; nous nous sommes contenté d'insister sur leur caractère quaternaire. Nous préciserons maintenant leur constitution, car ce n'est qu'à partir d'une formule développée bien vérifiée qu'il sera possible de déterminer la façon dont se déroulent leurs réactions. La formule brute de ces composés, obtenue par leurs dosages élémentaires, concorde bien avec la réaction d'addition d'une molécule de dérivé halogéné sur une molécule d'H. M. T. On vérifie également que l'halogène est présent sous forme ionisée, car son dosage à froid par le nitrate d'argent est possible. La neutralité des solutions aqueuses de ces composés indique la présence d'une charge ⊕ sur la molécule organique, ce qui ne peut guère se justifier que par la structure ammonium quaternaire, dont on connaît de nombreux exemples. Ce caractère ionique explique la solubilité de ces corps dans les solvants polaires et leur insolubilité dans les solvants non polaires. Cependant il est possible qu'au cours de l'addition du dérivé halogéné, il y ait eu réarrangement de la molécule d'H. M. T. et que la formule développée ne corresponde pas à la réaction :



Il faut aussi tenir compte de la possibilité d'une hydrolyse du produit cristallisé lors de sa mise en solution, ce qui modifierait son poids moléculaire et sa formule développée.

Nous avons voulu contrôler la formule probable (II) par des moyens physiques qui appuieraient ainsi les arguments d'ordre chimiques que l'on pouvait déjà avancer.

La première vérification a été la mesure du poids moléculaire de ces composés par cryométrie dans l'eau. Nous avons opéré d'une part sur le dérivé chloracétique, d'autre part sur le dérivé benzylique ; dans le cas du premier, il faut noter que le groupe acide est présent sous forme de sel et que l'on a donc pour chaque molécule dissoute trois particules ionisées en solution : Cl^-, Na^+ et $C_6H_{12}N_4^+ - CH_2 - CO_2^-$; au contraire, pour le dérivé benzylique, on n'aura que deux ions en solution : Cl^- et $C_6H_{12}N_4^+ - CH_2 - C_6H_5$. En tenant compte de cette remarque, on déduit des abaissements de température de congélation les poids moléculaires suivants, conformes à la formule (II) :

Dérivé benzylique : calculé 266, trouvé 271 et 276.
Dérivé chloracétique : calculé 256,5, trouvé 256,5 et 260.

Une autre intéressante mesure physique sur ces produits concerne leurs courbes de neutralisation au *p*H-mètre ; bien qu'aux extrémités de l'échelle des *p*H, des erreurs soient possibles par suite de réactions de dissociation, on vérifie que la faible basicité de l'H. M. T. ne se retrouve pas dans ces dérivés. Au contraire, la basicité de ces composés est très élevée puisque l'addition de soude jusqu'à *p*H 10,5 n'arrive pas à déplacer cette base de son chlorhydrate ; ceci s'accorde très bien avec le caractère quaternaire de l'azote, mais ne conviendrait pas à un azote trisubstitué, surtout avec trois proches voisins azotés qui déprimeraient sa basicité.

Les spectres infra-rouges constituent cependant une meilleure preuve de la structure de ces composés. Nous avons fait les spectres de 9 corps en suspension dans le nujol ; outre les spectres de l'H. M. T. et de son chlorhydrate, nous avons enregistré ceux du dérivé chloracétique et du dérivé benzylique ainsi que ceux du glycocolle et du chlorhydrate de triéthylamine (fig. 2). On remarque que toutes les raies communes aux spectres des deux dérivés quaternaires se retrouvent identiques dans le spectre du chlorhydrate d'H. M. T., ce dernier comptant trois raies supplémentaires qui, par comparaison avec le chlorhydrate de triéthylamine et l'H. M. T. elle-même, semblent pouvoir être attribuées à l'hydrogène ammoniacal présent dans le chlorhydrate d'H. M. T., mais absent dans les composés quaternaires. Cette concordance presque parfaite des raies communes prouve que la constitution de l'H. M. T. se retrouve dans les sels quaternaires. Accessoirement, les spectres infra-rouges montrent l'identité des composés préparés soit par action de l'acide chloracétique sur l'H. M. T., soit par mélange en solution aqueuse de formol, ammoniac et glycocolle, comme nous le verrons plus loin.

Pour compléter l'identification des raies correspondantes aux radicaux fixés sur l'H. M. T., on peut les comparer avec celles du glycocolle et du chlorhydrate de benzylamine ; là encore on trouve une bonne concordance.

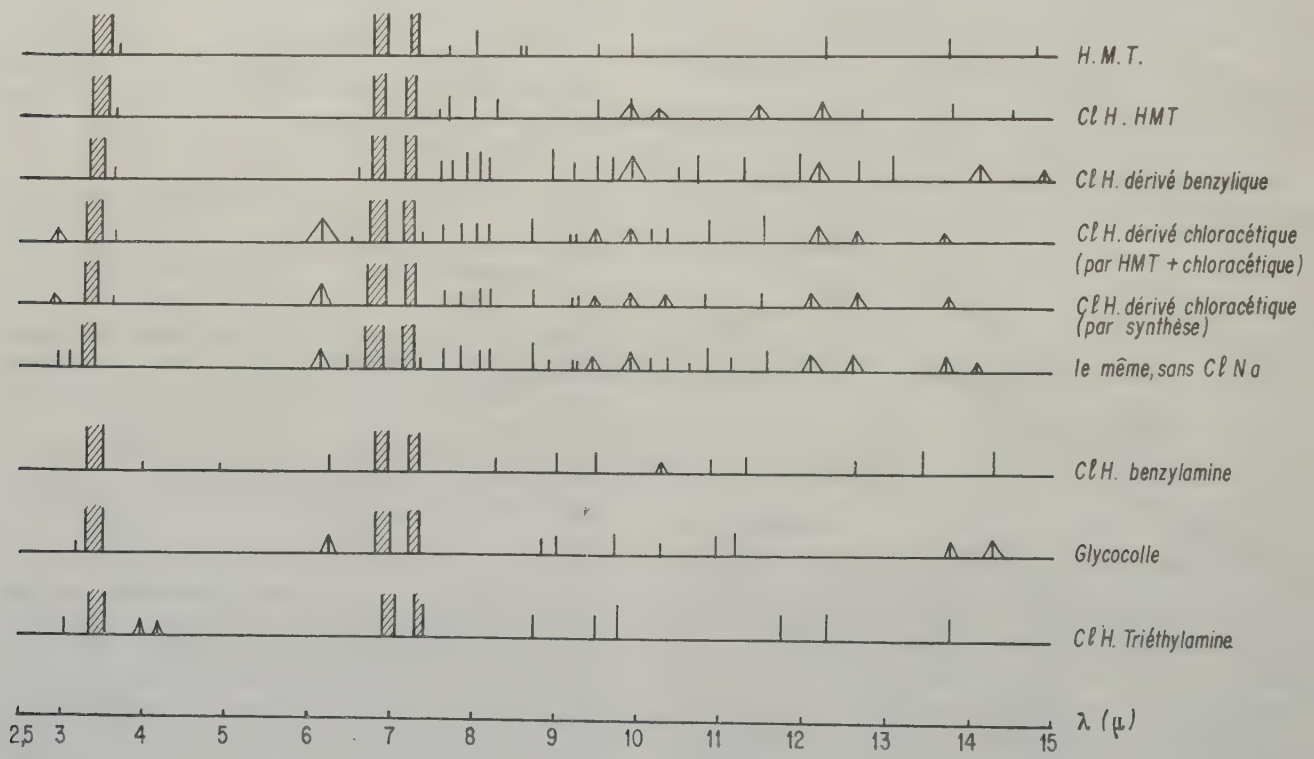


FIG. 2. — *Spectres IR dans le nujol.*

Excepté une légère différence sur la position des raies dues à l'hydrogène présent dans le chlorhydrate d'H. M. T., on trouve, dans toutes ces comparaisons de raies une parfaite similitude de position et d'intensité. Ceci constitue le meilleur argument en faveur de la formule (II) ; en effet, les études nombreuses faites sur l'H. M. T. ont prouvé la formule développée (I) ; la structure (II) qui en dérive ne présente pas d'autre différence que le radical fixé sur un des quatre azotes ; on doit donc bien dans le spectre infra-rouge de ce composé retrouver toutes les raies du noyau H. M. T. en plus des raies dues au radical.

Notons cependant pour finir que les spectres infra-rouges ont été effectués sur des solides ; il n'est pas

absolument sûr qu'en solution aqueuse, on n'ait pas une hydrolyse qui modifierait la structure ainsi déterminée, mais les mesures cryométiques prouvent que le poids moléculaire ne s'en trouve pas modifié, donc qu'il n'y a pas scission de la molécule en éléments plus petits. Nous n'avons ainsi aucun indice d'une différence de structure entre le produit cristallisé et ses solutions.

Synthèse et stabilité des dérivés de l'hexaméthylène-tétramine

On peut se demander s'il ne serait pas possible de parvenir à une synthèse de ces composés quaternaires par simple mélange de formol, ammoniac et sel d'amine en proportions convenables ; si le composé cherché a une stabilité suffisante en solution aqueuse, on devrait l'obtenir de préférence à un mélange de corps complexes ; réciproquement, cette synthèse fournirait la preuve de la stabilité relative de ces composés quaternaires.

Dans la littérature ancienne, on trouve quelques allusions à la possibilité d'une telle réaction de formation, C'est ainsi que Hahn [15], par chauffage d'un mélange de formol, d'ammoniac et de sulfate d'ammonium obtenait une solution de mêmes propriétés que celle préparée à partir de sulfate de méthyle et d'H. M. T. ; il expliquait cette réaction par l'équation :

$$(14)\quad 6\,NH_3 + 4\,(NH_4)_2SO_4 + 15\,HCHO \rightarrow SO_4(C_6H_{12}N_4 - CH_3)_2 + CO_2 + 13\,H_2O$$

qui semble en effet probable ; deux molécules de formol auraient donné deux molécules de méthylamine tandis qu'une autre molécule de formol passait à l'état de gaz carbonique. Knudsen [16] aurait également préparé un autre composé très instable d'un type voisin par chauffage d'un mélange d'H. M. T., de chlorhydrate de méthylamine et d'acide chlorhydrique.

Les expériences que nous avons faites montrent que la synthèse de dérivés quaternaires est en effet possible par mélange en proportions stœchiométriques des composants en solutions aqueuses. Dans le cas du dérivé chloracétique, en ajoutant dans l'ordre glycocolle, formol et ammoniac, on obtient un rendement de 94 p. 100 de sel quaternaire, d'après un dosage au sulfite de sodium qui sera décrit au chapitre suivant. Le rendement tombe à 82 p. 100 si on ajoute le formol en dernier. La solution ainsi préparée a rigoureusement les mêmes propriétés que celle obtenue par réaction de chloracétate sur l'H. M. T.

Stabilité de ces composés quaternaires en solution aqueuse

Cette synthèse fait penser qu'en milieu légèrement acide, il doit exister un équilibre du type :

$$(15)\quad 3\,NH_4^+ + R - NH_3^+ + 6\,HCHO \rightleftharpoons C_6H_{12}N_4^+ - R + 3\,H^+ + 6\,H_2O.$$

La constante de dissociation d'un semblable équilibre s'écrirait :

$$K = \frac{(HCHO)^6\left(NH_4^+\right)^3\left(RNH_3^+\right)}{(C_6H_{12}N_4^+ - R)(H^+)^3}.$$

Si l'équilibre est réellement suivi, la constante apparente K doit demeurer identique quels que soient *p*H et concentrations ; une dérive de cette constante doit au contraire traduire la présence de composés intermédiaires dont il conviendrait de préciser la nature ; réciproquement une valeur stable de K indiquera l'absence de quantités importantes de produits moins condensés que le sel quaternaire. C'est effectivement une valeur constante que l'on observe pour la plupart des composés étudiés.

La méthode de mesure utilisée consiste à déterminer la quantité de soude titrée qu'il faut ajouter à un mélange de chlorure d'ammonium, formol et chlorhydrate de l'amine étudiée de façon à stabiliser le *p*H de la solution à une valeur donnée. Pour chaque point ainsi déterminé, on connaît le volume total de la solution et la quantité de sel quaternaire formé d'après l'équation (15) ; on en déduit les concentrations des réactifs et du produit et, après avoir corrigé l'indication du *p*H-mètre de l'effet de température, on calcule la constante K de l'équilibre. L'erreur moyenne est de 0,3 unité de *p*K ; les possibilités de réactions parasites (méthylation et réaction de Sommelet) interdisent d'ailleurs des mesures très précises. Dans le cas de l'H. M. T. elle-même, l'équilibre est faussé par la formation de base libre suivant la réaction :

$$(16)\quad C_6H_{12}N_4^+ - H \rightleftharpoons C_6H_{12}N_4 + H^+.$$

Le *p*K de cet équilibre acide-base est de 5,2 vers 25°. On doit tenir compte dans le calcul de la constante K de ce que l'équilibre étudié ne met en jeu que l'ion H. M. T. H^+ et non la base libre. De plus, nous avons remarqué, toujours dans le cas de l'H. M. T., que le formol était capable de se fixer sur l'ion H. M. T. H^+ suivant la réaction réversible :

$$(17)\quad C_6H_{12}N_4^+ - H + HCHO \rightleftharpoons C_6H_{12}N_4^+ - CH_2 - OH.$$

Une combinaison semblable paraît avoir été isolée par Delépine sous forme du composé :

$$C_6H_{12}N_4 - HCHO \cdot IH \cdot I_3.$$

Cette association a également été signalée par French [17]. Nous en avons mesuré la constante d'équilibre à 20° et à 42°, puis déterminé la chaleur de réaction,

[15] HAHN, *Ber.*, 1921, **54**, 1532-1535.
[16] P. KNUDSEN, *Ber.*, 1914, **47**, 2697.
[17] FRENCH et EDSALL, *Advances in protein Chemistry*, 1945, **2**, 277-330 (Academic Press, N. Y.).

3,70 ± 0,3 Cal, qui concorde à peu près avec la valeur déduite de la variation de constante d'équilibre avec la température 4,05 Cal (fig. 3).

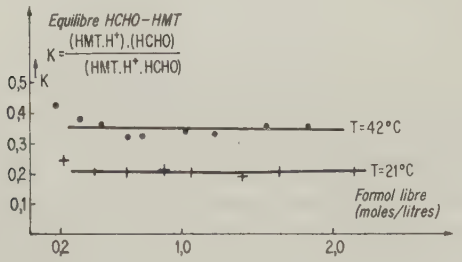


FIG. 3.

Ces deux corrections étant faites, on obtient pour la constante de dissociation de l'H. M. T. en ammoniac et formol une valeur stable, qui montre que l'existence de composés intermédiaires formol-ammoniac est fort problématique. Le tableau II résume les différentes constantes ainsi mesurées pour plusieurs amines à la température de 75°. Quelques déterminations ont été faites par décomposition de sels quaternaires et non par combinaison ; on voit que les résultats concordent. A noter que, dans le cas du glycocolle, il est probable qu'une quantité appréciable d'H. M. T. coexiste à l'équilibre avec le sel quaternaire ; le motif du rendement de synthèse de 94 p. 100 indiqué tout à l'heure pour le dérivé chloracétique semble dû à une vitesse de formation plus rapide que celle de l'H. M. T. et non à une stabilité tellement supérieure. Remarquons enfin qu'un seul groupe de l'éthylènediamine paraît capable de réagir, car c'est seulement dans cette hypothèse que l'on trouve un valeur constante de K ; peut-être faut-il voir là un effet stérique dû à la proximité des deux groupes amines dans ce composé.

TABLEAU II

Amine	Combinaison	Décomposition
H. M. T. . . .	log K = 8,70 ± 0,20	log K = 9,00 ± 0,25
Méthylamine . .	7,25 ± 0,4	
Butylamine . .	7,70 ± 0,25	
Benzylamine . .	7,60 ± 0,30	7,70 ± 0,30 5,50 dans NaCl 5 M
Glycocolle . .	8,40 ± 0,2	
Éthanolamine .	8,60 ± 0,4	
Propanolamine .	7,90 ± 0,25	
Éthylènediamine.	6,70 ± 0,25	(un seul groupe réactif)

Un meilleur argument montrant que l'H. M. T. est le seul composé en équilibre avec le formol et les sels ammoniacaux résulte de dosages de formol effectué par le sulfite de sodium sur des solutions fraîches de chlorure d'ammonium et de formol à des *p*H variant de 4 à 6,5 ; à ces *p*H, la formation d'H. M. T. est lente et les dosages permettent de distinguer entre le formol libre et le formol lié à l'ammoniac ou aux amines dans des combinaisons autres que l'H. M. T. On n'observe pas dans ces dosages de différences entre le formol total et le formol libre, ce qui confirme l'absence de combinaisons autres que l'H. M. T. dans les mélanges chlorure d'ammonium et formol. Notons cependant que l'absence de composés intermédiaires à des *p*H inférieurs à 7 n'implique pas qu'aux *p*H plus élevés leur existence soit impossible.

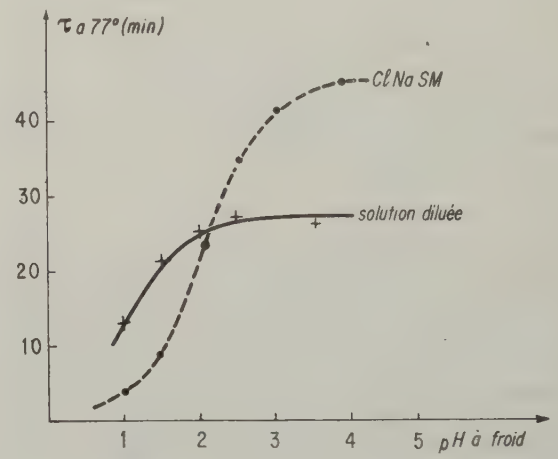


FIG. 4.

Disons maintenant quelques mots des vitesses de formation et de décomposition de ces dérivés quaternaires. La vitesse de décomposition du dérivé benzylique a été étudiée avec quelques détails à 77° en fonction du *p*H, car elle nous sera utile lors de l'étude de la réaction de Sommelet. On retrouve dans ce cas le mécanisme que Tada a démontré pour la décomposition de l'H. M. T. ; la vitesse de décomposition est proportionnelle à la concentration du dérivé benzylique et indépendante du *p*H entre *p*H 2 et *p*H 5 ; au-dessous de ce *p*H, on a une décomposition favorisée par l'acidité. L'influence de la force ionique accentue cette action de l'acidité tandis qu'elle freine au contraire la réaction indépendante du *p*H. La figure 4 donne la période de la réaction en fonction du *p*H à 77°. La vitesse de formation du même composé à partir de formol, de sel d'ammonium et de sel de benzylamine suit une loi beaucoup plus complexe qui paraît d'un ordre global voisin de cinq ; nous n'en avons pas poussé l'étude, non plus que celle de la vitesse de formation d'H. M. T. qui, aux *p*H voisins de 4, semble pouvoir être représentée par la formule :

$$V = k \frac{(NH_4^+)^2 (HCHO)^{3,5}}{(H^+)^{2/3}}.$$

Propriétés chimiques diverses

En étudiant diverses possibilités de dosage de ces sels quaternaires et des corps qui s'y rattachent, nous avons examiné la réaction du dérivé chloracétique avec le sulfate de cuivre en milieu tampon maléique (*p*H 6,8). L'idée était d'effectuer par colorimétrie le dosage du glycocolle, qui donne un complexe fortement coloré en bleu, en présence de sel quaternaire et de sels ammoniacaux. On observe effectivement que ni les sels ammoniacaux, ni le formol ne modifient à ce *p*H la couleur de la solution cuivrique tandis que le glycocolle la renforce beaucoup, d'une façon conforme à la loi de Beer, ce qui permet le dosage rapide de glycocolle en présence de sels ammoniacaux. Mais le sel quaternaire, lui aussi, réagit avec le cuivre pour donner un complexe bleu ; la vitesse de formation étant lente à température ordinaire, la coloration se développe peu à peu suivant une loi de premier ordre pour atteindre finalement une intensité sept fois supérieure à celle que donnerait une quantité équivalente de glycocolle. La loi de Beer s'applique également à cette réaction. Nous n'avons pas approfondi cette question, mais il semble que le composé quaternaire subisse une décomposition partielle et donne ainsi naissance à un nouveau composé stabilisé par l'action du cuivre, peut-être par chélation de celui-ci.

Nous avons également examiné l'action du picrate de calcium sur les solutions aqueuses de dérivé chloracétique ; le picrate de calcium, comme l'a indiqué Ferrari [18], donne avec le glycocolle un composé d'addition peu soluble qui permet la séparation du glycocolle de ses solutions diluées ; le précipité séparé répond à la formule $[C_6H_2(NO_2)_3O]_2Ca \cdot H_2N - CH_2CO_2H \cdot 2\ H_2O$ et nous sommes parvenus à effectuer très simplement le dosage du glycocolle contenu par la méthode Sorensen au formol appliquée au précipité de picrate. Lorsque l'on fait agir le picrate de calcium sur une solution de dérivé chloracétique, on n'observe pas de précipité immédiat ; ce n'est qu'au bout de plusieurs heures que le composé d'addition se dépose; ceci constitue une preuve supplémentaire de la stabilité de ce sel quaternaire en solution. La méthode ne convient cependant pas pour le dosage de glycocolle en présence de sel ammoniacal, car le picrate d'ammonium est également peu soluble ; nous n'avons donc pu nous en servir dans la suite du travail.

CHAPITRE II

RÉACTIONS DES SELS QUATERNAIRES AVEC LE SULFITE DE SODIUM

Réaction globale et application au dosage de certains dérivés de l'H. M. T.

Afin de doser le dérivé chloracétique en présence d'H. M. T., nous en avons étudié la réaction avec le sulfite de sodium et les expériences faites nous ont amené à élargir considérablement nos recherches en ce domaine en vue de déterminer le mécanisme de base de cette réaction.

L'idée était d'obtenir la décomposition du dérivé par formation de composés bisulfitiques du formol dans des conditions telles que l'H. M. T. ne soit pas touché. Effectivement, à des *p*H suffisamment élevés, l'H. M. T. est pratiquement insensible à l'action du sulfite tandis que son dérivé chloracétique est totalement détruit. Les chiffres suivants indiquent les résultats observés pour 15 minutes de réaction à température ordinaire.

*p*H	H. M. T. décomposé (p. 100)	Dérivé chloracétique décomposé (p. 100)
5	15	100
7,5	3	100
8,5	0,2	90

Cependant, on note une particularité intéressante : les dérivés bisulfitiques obtenus sont instables en présence d'iode en milieu acide et on peut suivre leur décomposition par la consommation d'iode qui en résulte. Des réactions de ce genre ont déjà été étudiées par Stewart et Bradley [12] qui ont proposé comme explication la série des deux réactions suivantes :

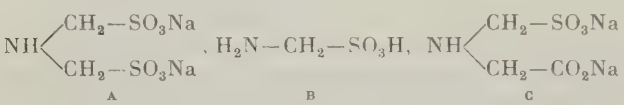
(18) $R_2N - CH_2 - SO_3H \rightarrow R_2N^+ = CH_2 + SO_3H^-$

(19) $SO_3H^- + I_2 + H_2O \rightarrow SO_4H^- + 2\ IH.$

La vitesse de décomposition étant indépendante de la concentration en iode, c'est donc la première étape qui limite la vitesse, l'iode n'agissant que pour détruire rapidement le bisulfite libéré ; ces auteurs ont également remarqué que l'acidité de la solution, en dessous de *p*H 1, a très peu d'influence sur la vitesse ; ils ont donc pu déterminer aisément les constantes de vitesse de décomposition des dérivés bisulfitiques de plusieurs amines secondaires. Dans notre cas, nous observions également une consommation d'iode en milieu acide au cours du dosage du sulfite réagi ; l'étude aboutit aux mêmes conclusions que celle de Stewart et Bradley, mais les composés responsables ne sont pas les mêmes. L'identification en a été faite par synthèse des dérivés

[18] C. FERRARI, *Chem. Abs.*, 1943, **37**, 3364[7].

bisulfitiques probables, déjà préparés par Lacoste [19] et détermination de leurs constantes de vitesse de décomposition dans des conditions identiques. On vérifiait alors que la réaction du sulfite de sodium sur le dérivé chloracétique donnait naissance aux trois dérivés aminobisulfitiques :



A B C

Ces composés diffèrent beaucoup par leur vitesse de décomposition en milieu acide : tandis que le dérivé A consomme une molécule d'iode à la température ordinaire suivant la réaction :

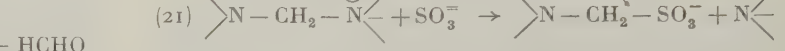
(20) $NH(CH_2-SO_3Na)_2 + I_2 + H_2O \rightarrow H_2N-CH_2-SO_3H + 2\,INa + SO_4H^- + HCHO$

le corps C ne réagit rapidement qu'au-dessus de 50° en consommant de la même façon une molécule d'iode ; enfin ni l'acide hydroxyméthanesulfonique $HO-CH_2SO_3H$, ni l'acide aminométhanesulfonique B ne réagissent en milieu acide aussi bien à chaud qu'à froid. Ces différences sensibles de vitesse permettent de connaître dans le mélange résultant de l'attaque par le sulfite les proportions de chacun de ces composés ; quelles que soient les conditions de *p*H et de concentration, pourvu que la réaction soit complète, on retrouve toujours par molécule de dérivé chloracétique détruit 2 molécules de A, 1 molécule de B et 1 molécule de C ; on n'a pratiquement pas de $HOCH_2SO_3H$: ce dernier corps, stable à l'iode en milieu acide, peut en effet être dosé en présence de dérivés aminobisulfitiques par traitement à l'iode à *p*H 8,5 (tampon bicarbonate ou borate) car les autres composés sont stables à ce *p*H. Le tableau III résume d'ailleurs les conditions de stabilité à l'iode des divers composés bisulfitiques.

TABLEAU III

Composé	Milieu acide (H_2SO_4 1 p. 100)	Milieu alcalin (*p*H 8,5)
$HO-CH_2-SO_3H$	Pas de réaction à froid.	Destruction complète en 5 minutes à 20°.
$H_2N-CH_2-SO_3H$	Pas de réaction à froid. Légère réaction à 70°.	Pas de réaction à froid.
$NH(CH_2SO_3Na)_2$	Réaction rapide à froid (période 5 minutes à 20°).	Pas de réaction à froid.
$NH(CH_2-SO_3Na)(CH_2-CO_2Na)$	Réaction rapide à 60°.	Pas de réaction à froid.

L'absence d'acide hydroxyméthanesulfonique est confirmée par la faible quantité d'ammoniac libre après traitement au sulfite : des essais d'entraînement par l'air de l'ammoniac libre après réaction et alcalinisation n'ont permis de recueillir sous cette forme que 2 p. 100 de l'azote présent à l'origine dans le dérivé chloracétique ; pour l'H. M. T., le chiffre est de 4 p. 100. Ceci montre que tout l'ammoniac contenu dans le dérivé quaternaire se retrouve dans les dérivés aminobisulfitiques ; cette combinaison avec l'ammoniac s'est-elle faite après réaction du formol libéré avec le sulfite ou bien certaines liaisons carbone-azote sont-elles demeurées intactes pendant la réaction ? Dans ce dernier cas cela signifierait que la réaction s'écrit schématiquement :



le produit obtenu demeurant stable. On vérifie qu'il en est bien ainsi en menant la réaction du sulfite en présence d'ammoniac ; dans la première hypothèse, la quantité importante d'ammoniac devrait diminuer le pourcentage de composés A et C et augmenter celui d'acide aminométhanesulfonique B ; or l'addition d'ammoniac au milieu réactionnel ne change en rien les proportions déjà indiquées. Par conséquent la réaction avec le sulfite de sodium a stabilisé la liaison du carbone voisin avec l'azote ; on sait d'ailleurs que la réaction de l'ammoniac sur l'acide hydroxyméthanesulfonique pour donner le composé B est très lente à froid ; il était donc peu probable qu'une telle réaction se produise pendant le dosage.

L'H. M. T. donne également par réaction avec le sulfite en milieu tampon acétique et en chauffant un peu de façon à avoir une réaction complète les deux dérivés bisulfitiques A et B à raison de deux molécules de A et de deux molécules de B et naturellement pas de dérivé du glycocolle. Là encore, on ne met en évidence qu'une faible quantité d'ammoniac libre.

Si le pourcentage des dérivés bisulfitiques formés est indépendant du *p*H de réaction, par contre la vitesse de réaction avec le sulfite en dépend fortement ; elle s'accélère lorsque le *p*H s'abaisse. On note en particulier que, même en milieu acide sulfurique dilué, une solution d'acide sulfureux est capable de donner les mêmes produits qu'aux *p*H plus élevés lorsque l'on additionne une prise d'essai de composé quaternaire ou d'H. M. T. ; la réactivité est assez grande à température ordinaire au moins pour le dérivé chloracétique. Par identification et dosage à l'iode des produits finaux, on retrouve bien les proportions précédentes. Cette réaction du composé quaternaire et de ses produits de dégradation partiels oblige d'ailleurs à des précautions lorsque l'on désire suivre la marche de la

[19] R. LACOSTE et A. MARTELL, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 5512.

réaction : au lieu d'acidifier le mélange sulfite-prise d'essai pour ensuite doser à l'iode l'excès de sulfite, il faut au contraire verser le mélange dans un excès connu d'iode acidifiée et déterminer au thiosulfate la quantité d'iode consommée ; ceci n'empêche nullement de suivre ensuite sur la même solution la consommation d'iode que cause la décomposition lente des dérivés aminobisulfitiques instables.

En utilisant les remarques précédentes, on peut réaliser avec une bonne précision le dosage de certains composés quaternaires en présence d'H. M. T. Deux méthodes ont été mises au point, chacune avec ses avantages ; leurs modes opératoires sont donnés ici pour le cas du dérivé chloracétique et devraient être adaptés pour chaque composé particulier.

Le premier dosage détermine le sulfite fixé par sa réaction à l'iode. Une prise d'essai de 0,05 mmole de composé est versée dans un erlenmeyer de 100 ml contenant 5 ml de solution 0,1 M de SO_3Na_2 en tampon phosphate 1 M (*p*H 7,5) ; la solution de sulfite est stabilisée contre l'oxydation par un peu de phénylènediamine. Après 15 minutes de réaction à température ordinaire, le mélange est versé dans un 2e erlenmeyer contenant 25 ml d'iode N/20 additionnés de 10 ml de SO_4H_2 2 M, le tout refroidi vers 0°. On rince le 1er erlenmeyer par quelques millilitres d'eau et dose immédiatement l'excès d'iode par du thiosulfate N/20. On avait auparavant fait un témoin avec la même quantité de sulfite. La différence entre les deux dosages correspond au sulfite fixé, à raison de 6 molécules par molécule de dérivé quaternaire. En l'absence d'H. M. T., le dosage est en général inférieur de 2 à 3 p. 100 à la quantité théorique. L'H. M. T. présent réagit un peu (3 p. 100 de sa quantité) si bien qu'en présence de beaucoup d'H. M. T., il est utile de faire une correction. A noter la nécessité d'effectuer le dosage par le thiosulfate rapidement et à froid, car le dérivé bisulfitique A réagit lentement à l'iode et les résultats seraient abaissés par un temps de dosage trop prolongé.

Une variante moins précise peut être basée sur la même réaction au sulfite de sodium : on mesure la quantité de soude libérée par la réaction :

$$(22)\quad 5\,H_2O + C_6H_{12}N_4^+ - CH_2 - CO_2^- + 6\,SO_3Na_2 \rightarrow 2\,NH(CH_2SO_3Na)_2 + H_2NCH_2SO_3Na + NH\begin{matrix}CH_2SO_3Na\\ \diagdown\\ \diagup\\ CH_2CO_2Na\end{matrix} + 5\,NaOH.$$

La réaction est menée par la méthode bien connue de dosage des aldéhydes par le sulfite neutre : à une prise d'essai préalablement neutralisée à la phénolphtaléine, on additionne un excès de sulfite de sodium également neutralisé ; on verse de l'acide titré pour maintenir le *p*H vers 8,2 (rose très pâle) ; ce dosage très simple est malheureusement trop long : la réaction est lente à ce *p*H et il faut attendre 30 minutes pour avoir plus de 95 p. 100 de réaction ; par un étalonnage, on peut cependant en une quinzaine de minutes obtenir à 3 ou 4 p. 100 près la quantité de composé quaternaire contenu. A ces *p*H, comme nous l'avons vu, la décomposition de l'H. M. T. est infime ; on peut donc prolonger sans inconvénient le dosage et opérer en présence de grosses quantités d'H. M. T. Les deux méthodes se complètent donc.

Il faut remarquer cependant que ces procédés ne conviennent pas à tous les composés quaternaires ; nous n'avons réussi à décomposer rapidement par le sulfite de sodium que les corps qui possèdent sur le radical fixé au groupe H. M. T. un groupe activant situé à proximité : carboxyle, phényle ou hydroxyle ; dans le cas de radicaux simplement carbonés, le dosage est beaucoup plus lent et ne peut être réalisé avec une précision suffisante.

Notons enfin que d'autres composés du formol avec les amines peuvent être étudiés par leur réaction avec le sulfite. Il faut cependant prendre garde à l'instabilité de certains dérivés du type $R_2N - CH_2 - SO_3Na$ même en l'absence d'iode en milieu alcalin. Ceci nous a empêché de mettre au point un procédé de dosage d'un mélange d'amines primaire, secondaire et tertiaire par combinaison avec un excès de formol, puis réaction avec le sulfite de soude, enfin analyse à l'iode des composés bisulfitiques formés : les dégradations en cours de réaction étaient trop grandes pour que le dosage fut précis.

Cinétique de la réaction du sulfite de sodium avec le dérivé chloracétique

Certaines anomalies observées dans l'étude de ces procédés de dosage permettaient d'entrevoir la possibilité d'isoler les différentes étapes de la décomposition du sel quaternaire. Pour arriver aux dérivés bisulfitiques décrits plus haut, il faut en effet rompre six liaisons carbone-azote. On pouvait espérer les vitesses de réaction de ces étapes successives suffisamment différentes pour permettre la mise en évidence de chaque stade de la réaction et ainsi la détermination des lois cinétiques qui les gouvernent.

Effectivement, des six étapes en question, trois se prêtent à une étude approfondie. Nous les passerons en revue dans l'ordre où elles se succèdent, puis nous récapitulerons les résultats ainsi exposés pour fournir le schéma complet qu'elles conduisent à admettre pour la décomposition totale de la molécule de dérivé quaternaire.

Donnons d'abord quelques indications sur la méthode d'étude employée. Une solution de sulfite de sodium de titre connu, stabilisée à la phénylènediamine, contenue dans un bécher dans lequel plonge l'électrode d'un *p*H-mètre et agitée magnétiquement, est additionnée au temps 0 d'une prise d'essai de sel quaternaire. On maintient le *p*H à la valeur désirée par addition d'acide

titré et on note en fonction du temps la quantité versée. Périodiquement, on prélève une prise d'essai de solution sulfitée que l'on verse dans un excès connu d'iode titrée acidifiée, refroidie vers 0° ; on déduit d'un dosage au thiosulfate la quantité de sulfite consommée. A la fin de l'expérience, on corrige les résultats enregistrés pour tenir compte de la quantité de liquide prélevé pour dosage du sulfite ainsi que de la dilution causée par l'addition d'acide. On reporte sur un graphique les valeurs corrigées pour obtenir les courbes de consommation de sulfite et d'apparition de soude en fonction du temps. La précision de ces valeurs avoisine en général 5 p. 100 pour le sulfite et 3 p. 100 pour la soude. Dans certains cas, on a également effectué la détermination à l'iode des différents dérivés bisulfitiques formés suivant les méthodes exposées précédemment.

L'analyse des courbes se fait par extrapolation graphique ; pour calculer par exemple la quantité de soude libérée pendant la première étape, on extrapole jusqu'à l'origine des temps la partie de courbe correspondant à la deuxième phase (voir fig. 5) ; on fait de même pour la courbe de consommation de sulfite. La période de la réaction est déterminée graphiquement en cherchant le temps nécessaire pour avoir une apparition de soude égale à la moitié de la quantité totale déterminée comme ci-dessus, correction étant faite pour la faible réaction correspondant à la deuxième phase. La précision de cette détermination est assez faible, 10 p. 100 environ, ce qui oblige à multiplier les expériences pour tirer des conclusions sûres.

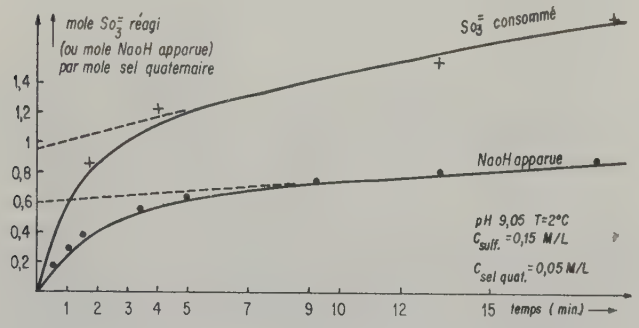
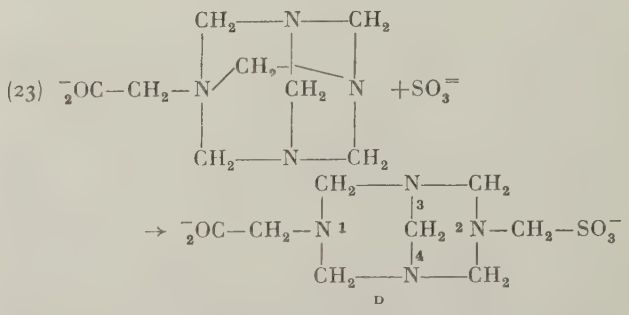


FIG. 5.

La première phase était étudiée à la température de 2° ; les suivantes l'ont été vers 20°. Les procédés de calcul sont les mêmes, mais naturellement les corrections deviennent plus délicates. Cependant, comme on travaille avec un net excès de sulfite, ces réactions sont pseudo-monomoléculaires et les corrections s'en trouvent un peu facilitées.

Première étape

La première liaison rompue est voisine de l'azote quaternaire. On aurait comme réaction :



La principale preuve de la rupture en ce point est l'absence de variation de *p*H pendant la réaction. Si la rupture avait lieu sur une autre des liaisons avec formation d'un azote trivalent neutre, l'azote quaternaire resterait positif, car il ne peut perdre sa charge qu'en perdant l'un de ses radicaux carbonés. On aurait alors par suite de la formation du dérivé bisulfitique libération d'une molécule de soude ; on constate qu'en opérant à *p*H suffisamment élevé, il n'en est rien : le sulfite a réagi comme le prouve le dosage à l'iode, mais la soude n'apparaît pas. La seule explication possible est la disparition de la charge positive de l'ammonium quaternaire pendant la réaction ; c'est donc une de ses liaisons carbone-azote qui s'est rompue. Puisque l'on identifie comme produit final un dérivé bisulfitique du glycocolle, la rupture ne peut porter sur la liaison azote-méthylcarboxyle ; il s'agit donc d'une des trois autres liaisons, d'ailleurs équivalentes.

En réalité, les choses se présentent moins simplement, car la molécule sulfitée ainsi obtenue possède un azote légèrement basique : lorsque le *p*H est élevé, la molécule est tout entière sous la forme neutre (mis à part les

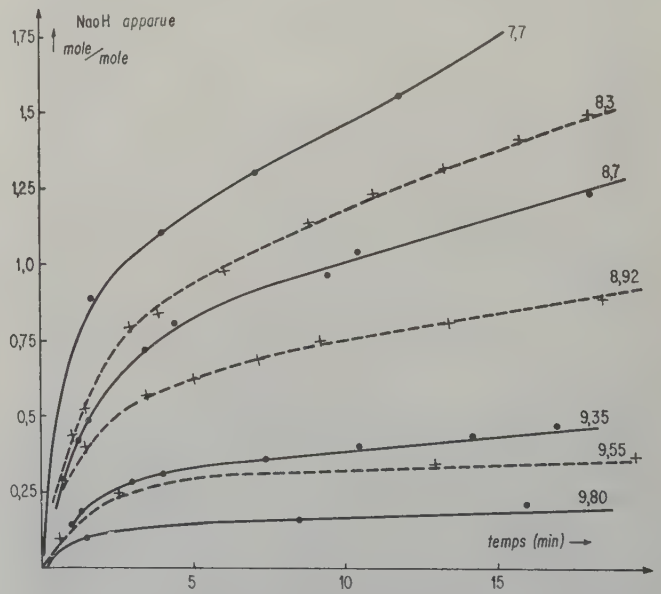


FIG. 6. — *Soude apparue en fonction du temps à différents* p*H.*
T = 2°, C_{sulf} = 0,15 M, $C_{sel\ quat}$ = 0,05 M.

groupes sulfonique et carboxyle toujours ionisés au-dessus de *p*H 5) ; par contre, lorsque le *p*H s'abaisse, un pourcentage de plus en plus élevé se trouve sous forme d'ion positif. Aux bas *p*H, la réaction globale de cette première étape, menée à *p*H constant, s'accompagnera donc d'une mise en liberté d'ions OH^- qui viennent compliquer le schéma précédent. C'est bien ce que l'on vérifie sur les courbes d'apparition de soude faites à des *p*H variés (fig. 6). La première partie de la courbe de consommation de sulfite est identique dans tous les cas, ensuite la deuxième étape de la réaction, accélérée par l'acidité, vient interférer. La courbe d'apparition de soude est au contraire fortement liée au *p*H et, là aussi, la fin de la courbe est perturbée par la deuxième étape. En effectuant les corrections nécessaires, on peut en déduire le *p*K de la base sulfitée. Il suffit de déterminer en même instant la quantité de sulfite consommée et celle de soude apparue, toutes deux corrigées pour la deuxième étape. On obtient alors d'une part la quantité de base ionisée, d'autre part, la quantité de base totale pour un *p*H de travail connu ; le *p*K sera trouvé en ajoutant au *p*H le logarithme du rapport :

$$\frac{\text{forme ionisée}}{\text{forme basique}}.$$

Le tableau IV donne les résultats de ce calcul :

TABLEAU IV

*p*H	$\log \frac{\text{acide}}{\text{base}}$	*p*K	
7,7	1,28	8,98	
8,3	0,71	9,01	
8,7	0,46	9,16	
8,92	0,10	9,02	$pK_{moyen} = 9,07 \pm 0,10$ à 2°
9,35	— 0,34	9,01	
9,55	— 0,41	9,14	
9,80	— 0,78	9,02	

Notons au passage que, toutes corrections faites, la consommation de sulfite pour la première étape correspond bien à une molécule par molécule de dérivé quaternaire (0,97 à 1,03 mole/mole). Ceci montre que l'attaque se produit exclusivement sur l'azote quaternaire et que, dans cette première étape, il n'y a pas d'autre chemin de réaction.

Mais y a-t-il réellement attaque de la molécule par le sulfite ? Le sulfite contribue-t-il à la rupture de la liaison proche de l'azote quaternaire ou bien se borne-t-il à stabiliser les morceaux d'une liaison rompue de façon indépendante ? En d'autres termes, la réaction obéit-elle à une loi bimoléculaire stricte, représentée schématiquement par :

(24) $\rangle N - CH_2 - \overset{\oplus}{N}\langle + SO_3^{=} \rightarrow \rangle N - CH_2 - SO_3^- + N\langle$

ou bien passe-t-on par l'intermédiaire d'un ion carbonium suivant :

(25) $\rangle N - CH_2 - \overset{\oplus}{N}\langle \rightarrow \rangle N - CH_2^+ + N\langle$

$SO_3^{=}$ $\rangle N - CH_2 - SO_3^-$.

Les deux mécanismes décrits donnent lieu à des lois de vitesse différentes. Tous deux impliquent une vitesse proportionnelle à la concentration du composé quaternaire, mais dans le premier cas, la vitesse est également proportionnelle à la concentration du sulfite tandis que, dans le second, elle en serait indépendante si la vitesse de formation du carbonium était le facteur limitant, c'est-à-dire si la fixation du sulfite sur ce carbonium était beaucoup plus rapide que la vitesse de formation de ce dernier.

Mais en l'absence de sulfite, le composé quaternaire est stable en solution aqueuse ; ceci résulte d'une part de sa conservation prolongée, d'autre part de la possibilité de le préparer synthétiquement par mélange des constituants. Donc, si ce composé a tendance à donner naissance à un carbonium, il doit en l'absence de sulfite donner la réaction inverse ; il s'agit ainsi d'un carbonium réversible et le deuxième schéma doit s'écrire :

(26) $\rangle N - CH_2 - \overset{\oplus}{N}\langle \rightleftharpoons \rangle N - CH_2^+ + N\langle$

$SO_3^{=}$ $\rightarrow \rangle N - CH_2 - SO_3^-$.

Il en résulte une complication dans la loi de variation de vitesse en fonction de la concentration en sulfite ; en effet, si la réaction entre carbonium et sulfite n'est pas beaucoup plus rapide que la réaction de retour du carbonium au produit de départ, la vitesse globale dépendra de la concentration de sulfite suivant une loi plus compliquée que le mécanisme bimoléculaire.

En appelant A la concentration du sel quaternaire, C celle de l'intermédiaire carbonium et S celle du sulfite, on aura comme expression de la vitesse de chacune des trois réactions simultanées :

$v_1 = k_1 \cdot A$ pour la formation du carbonium C ;
$v_2 = k_2 \cdot C$ pour la réaction inverse redonnant A ;
$v_3 = k_3 \cdot C \cdot S$ pour la combinaison avec le sulfite.

La concentration de l'intermédiaire C étant toujours très petite, on a :

$$v_1 = v_2 + v_3 = k_2 \cdot C + k_3 \cdot C \cdot S = C(k_2 + k_3 \cdot S).$$

Le rapport de la vitesse de formation du carbonium à la vitesse globale sera donc :

$$\frac{v_1}{v_3} = \frac{\tau_3}{\tau_1} = \frac{C(k_2 + k_3 \cdot S)}{k_3 \cdot C \cdot S} = \frac{k_2 + k_3 \cdot S}{k_3 \cdot S} = 1 + \frac{k_2}{k_3 \cdot S} = 1 + \frac{B}{S}$$

B désignant le rapport des deux constantes de vitesse k_2 et k_3 et $\frac{\tau_3}{\tau_1}$ le rapport des périodes des deux réactions 3 et 1.

Lorsque l'on représente sur un graphique la période de la réaction globale en fonction de l'inverse concentration en sulfite, la loi bimoléculaire se traduit par une droite passant par l'origine, le mécanisme carbonium non réversible par une horizontale (indépendance de la concentration en sulfite) tandis que l'intermédiaire carbonium réversible donne une droite inclinée ne passant pas par l'origine et dont l'intersection avec l'ordonnée fournit la valeur de la période de formation du carbonium ; la pente de la droite exprime le rapport des deux constantes de vitesse de la réaction de réversibilité à la réaction de combinaison avec le sulfite.

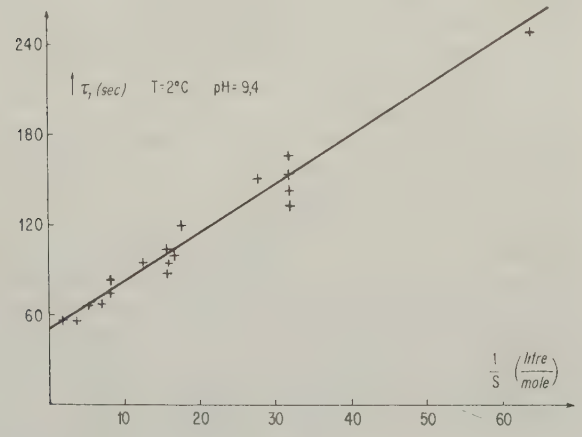


FIG. 7.

C'est un mécanisme de ce dernier type que vérifient nos expériences ainsi que l'indique la figure 7, qui montre bien l'excellente vérification obtenue ; notons d'ailleurs au passage que la force ionique a peu d'influence sur la vitesse, ce qui s'accorde avec la théorie. On a également contrôlé que la vitesse de réaction était proportionnelle à la concentration de sel quaternaire et indépendante du *p*H (fig. 8).

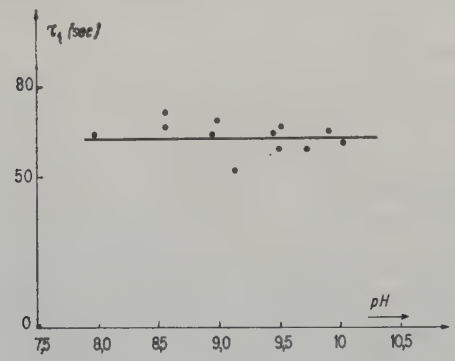


FIG. 8. — *Effet du pH sur la période de la première étape.* T = 2° C, C_{sulf} = 0,20 M.

Un point reste à préciser dans cette première étape : quel est le composé sulfité qui intervient dans la réaction ? Est-ce le sulfite neutre $SO_3^=$ ou le bisulfite HSO_3^- ? On peut en effet penser à l'un ou à l'autre puisque cette étude était faite à des *p*H variant de 7 à 11 ; l'influence du type de réactif ne se ferait d'ailleurs sentir que dans le cas de variations de *p*H puisqu'à *p*H constant, le rapport sulfite/bisulfite est invariable. De nombreux indices nous conduisent à penser que le réactif en cause est l'ion sulfite $SO_3^=$; des raisons théoriques d'abord indiquent que le caractère nucléophile du sulfite est beaucoup plus prononcé que celui du bisulfite. De plus, aux *p*H où nous avons opéré, la quantité d'ions bisulfite était bien plus faible que celle d'ion sulfite ; enfin, on peut remarquer que la vitesse de la première étape se révèle indépendante du *p*H, même à des dilutions où l'influence de la concentration du sulfite est importante. Nous n'avons d'ailleurs pas eu de difficultés pour interpréter nos résultats sur la base du sulfite seul réactif à *p*H supérieur à 7 tandis que de nombreuses complications auraient résulté de l'autre hypothèse.

Deuxième étape de la réaction de décomposition

Nous avons longuement détaillé les raisonnements et les procédés de calcul relatifs à la première étape : cette insistance était motivée d'abord par l'importance que ce mécanisme présente pour l'explication de la réaction de Sommelet et ensuite parce que l'on retrouve dans les étapes suivantes un grand nombre de traits communs à la première étape. Cependant, le début de la réaction était plus facile à suivre que les phases ultérieures ; les corrections aisées et en général peu importantes ne risquaient pas de rendre les conclusions incertaines. Au contraire, dans les étapes suivantes, l'analyse des résultats expérimentaux est beaucoup plus délicate et un seul argument ne suffit pas à garantir l'exactitude d'un mécanisme supposé. Nous avons utilisé deux procédés d'étude qui se complètent ; d'abord l'analyse des courbes de vitesse de consommation de sulfite ou plutôt d'apparition de soude, les deux étant liées ; puis la détermination des quantités de divers dérivés bisulfitiques en fonction du degré d'avancement de la réaction. Ces deux méthodes donnent des résultats concordants et, s'il n'est pas possible d'en déduire tous les détails de toutes les étapes de la réaction, du moins peut-on se faire une idée de ses grandes lignes. Le point de départ de la deuxième étape nous est connu par l'étude de la première réaction. C'est le composé D (équation (23)) qui possède une certaine basicité (*p*K = 9,1). Quel est l'azote responsable de cette basicité ? Une comparaison des proches substituants des quatre azotes possibles nous montre que l'azote voisin du groupe sulfonique doit être moins basique que celui voisin du groupe carboxyle. Les *p*K du glycocolle et de l'acide amino-méthanesulfonique sont en effet respectivement de 9,7 et de 5,75 [20]. Le voisinage d'un groupe sulfonique déprime donc le *p*K de l'azote de 4 unités

[20] P. RUMPF, *Bull. Soc. Chim.*, 1938, **5**, 871-888.

de *p*K par rapport au groupe carboxyle ; cet abaissement peut changer lorsque des substituants supplémentaires sont fixés à l'azote, cependant l'effet qualitatif doit subsister. On en déduit que l'atome d'azote numéroté 1 doit être plus basique que l'azote 2. D'autre part, les deux azotes qui ne portent pas de radicaux ionisés (numérotés 3 et 4) ont les mêmes voisins que dans l'H. M. T. de départ ; or, le *p*K de celle-ci est de 5,2 ; un facteur statistique de 0,6 s'applique puisqu'il y a quatre azotes équivalents et un seul ion H. M. T. H^+ ; le *p*K d'un azote de l'H. M. T. est donc de 4,6. Il est peu probable que la présence de deux groupes ionisés sur les azotes voisins ait remonté cette valeur à 8,8. L'azote le plus basique sera donc l'azote n° 1, voisin du carboxyle. Les déductions que l'on tire de cette probabilité concordent bien avec les réactions de ce composé.

Nous avons ainsi au départ de la deuxième étape le composé D dont l'azote n° 1 est capable de fixer un proton. Nous allons essayer d'isoler cette deuxième étape sur les courbes de vitesse de consommation de sulfite. On remarque d'abord en examinant ces courbes leur pente initiale différente en fonction du *p*H. On note également dans la plupart d'entre elles une cassure dont la position varie avec le *p*H de travail : lorsque l'on augmente le *p*H, cette cassure s'abaisse vers une position limite qui correspond à trois sulfites fixés par molécule de sel quaternaire. Parallèlement d'ailleurs, on observe un ralentissement prononcé de la vitesse de réaction aussi bien pour la partie qui précède la cassure qu'ensuite. Il n'est pas possible par contre de mettre en évidence une cassure dans la courbe pour deux sulfites réagis. La conclusion que l'on en tire est qu'aux *p*H élevés tout au moins, la troisième étape est beaucoup plus rapide que la seconde et se confond avec elle.

C'est ce que l'on vérifie par le dosage des différents composés bisulfitiques formés. A un *p*H de 9,4, on observe que, une fois déduit le premier groupe sulfite qui a réagi, les proportions de dérivé aminobisulfitique du glycocolle ne varient pas avec le degré d'avancement de la réaction et sont toujours voisins de 40 p. 100 (fig. 9). Ceci confirme que la réaction du troisième groupe sulfite suit immédiatement la fixation plus lente du deuxième. On remarque aussi que la quantité de composé aminodiméthanesulfonique est faible : en milieu alcalin, on ne fixe donc pas à ce stade deux groupes sulfite sur le même azote. Notons cependant que même à *p*H 9, une petite partie du sel quaternaire se décompose rapidement par un chemin favorisé par l'acidité, ce qui explique la petite quantité d'acide aminodiméthanesulfonique présent. En effet, en milieu plus acide, vers *p*H 7,5, la réaction procède tout de suite jusqu'à la décomposition complète de la molécule. Ceci est vérifié d'abord par l'absence de cassure dans la courbe d'apparition de soude, et ensuite par le rapport des dérivés bisulfitiques qui, quel que soit le degré d'avancement de la réaction, donne toujours des proportions identiques à celles que

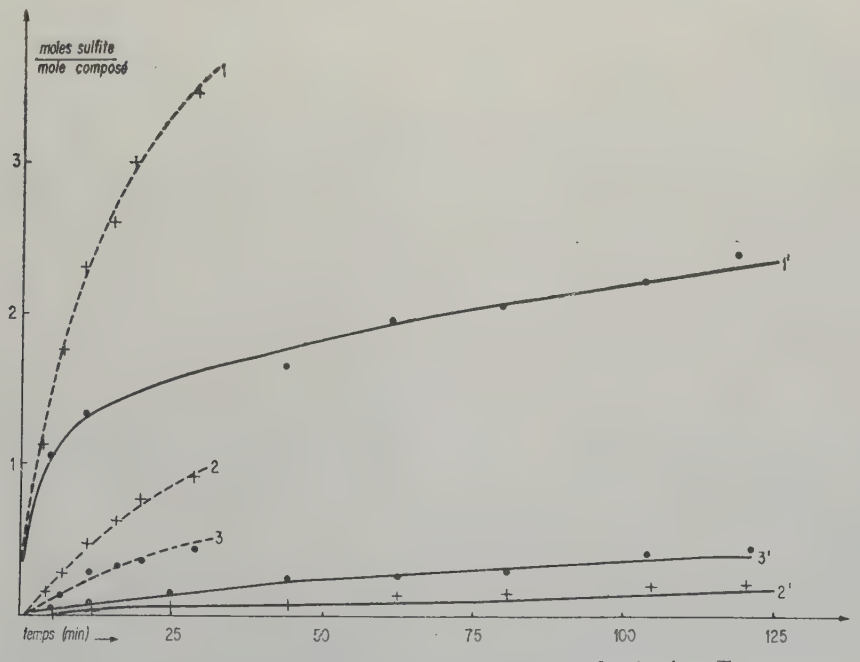


FIG. 9. — *Dosage des différents composés en cours de réaction.* T = 2°.

	*p*H 7,5	*p*H 9,4		
Courbe	1	1′	sulfite total fixé	mole/mole sel
Courbe	2	2′	composé A	»
Courbe	3	3′	composé B	»

l'on obtient pour une réaction complète (bien entendu déduction faite du premier sulfite fixé).

On déduit de ces remarques que la réaction peut s'orienter suivant deux chemins, l'un rapide en milieu acide, l'autre qui rencontre en milieu alcalin un point de résistance après le troisième sulfite fixé. Aux *p*H intermédiaires, les deux mécanismes se produisent simultanément, dans une proportion qui dépend de l'acidité, ce qui complique naturellement l'analyse des résultats.

A quel stade se produit la bifurcation ? Ce n'est certainement pas après le troisième puisque le corps préparé en milieu alcalin par réaction de trois sulfites ne réagit que relativement lentement en milieu acide. Nous allons voir que c'est après le second que la bifurcation se produit. En examinant les débuts des courbes d'apparition de soude en fonction du *p*H, on remarque, en effet, qu'elles se déduisent l'une de l'autre par affinité ; ce n'est qu'aux *p*H inférieurs que la concordance cesse, mais on peut la retrouver en faisant une correction due à ce qu'en milieu acide, on a réaction complète de

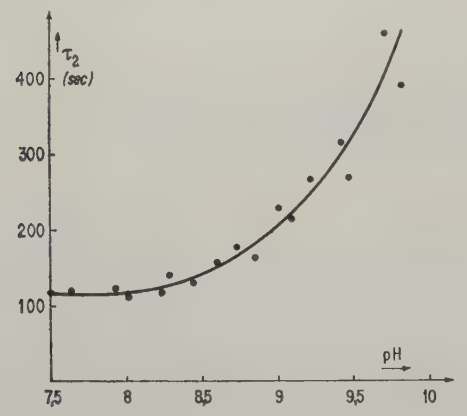


FIG. 10. — *Période de la seconde étape en fonction du* pH. T = 21° C, C_{sulf} = 0,23 M.

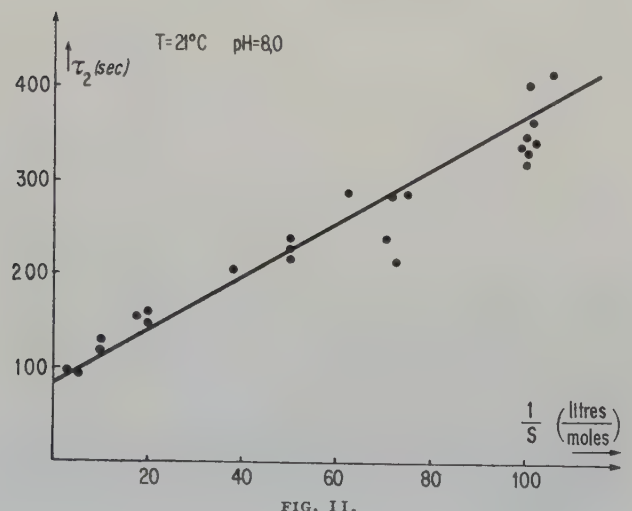
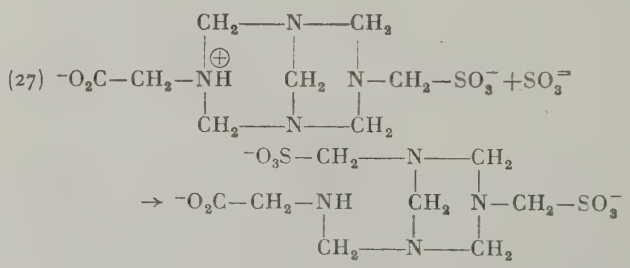


FIG. 11.

la molécule tandis qu'en milieu alcalin, on va seulement jusqu'à la fixation de trois sulfites par molécule. On déduit de cette concordance des courbes que le deuxième stade de la réaction a une vitesse proportionnelle à la concentration du cation du produit monosulfité obtenu dans la première étape $V = k(D^+)$.

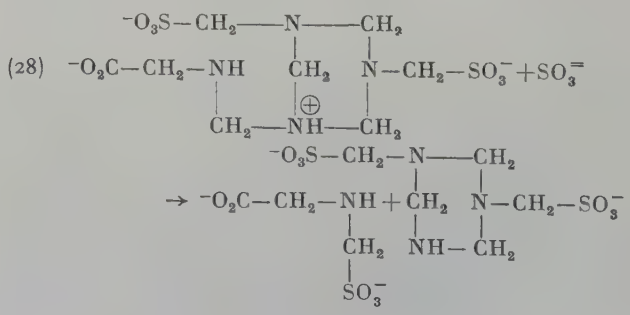
Une vérification meilleure peut en être obtenue par la mesure de la période de ce deuxième stade en fonction du *p*H ; la figure 10 montre bien qu'au-dessous de *p*H 8, la période est indépendante du *p*H : ceci correspond à une acidité telle que toute la base se trouve sous forme de cation ; le *p*H pour lequel la période est double de cette valeur limite doit correspondre au *p*K de la base ; on retrouve bien la valeur 9,1 déterminée au paragraphe précédent à partir des quantités de soude mises en liberté dans la première étape.

La deuxième étape est donc la même dans les deux chemins et la vitesse proportionnelle au cation de la base D. La figure 11 montrant à *p*H constant l'influence de la concentration en sulfite sur la période de cette deuxième réaction nous indique un mécanisme carbonium réversible analogue à celui que nous avons démontré à la première étape. L'ensemble de ces remarques nous permet donc de donner l'équation suivante pour cette deuxième étape :



Troisième étape

Nous avons vu que la troisième étape était très rapide et se confondait avec la seconde même en milieu alcalin. C'est cependant elle qui constitue la bifurcation entre les deux mécanismes. Tandis qu'en milieu acide, le chemin suivi mène à la destruction très rapide de la molécule, on peut, par contre, en milieu alcalin s'arrêter après le troisième sulfite fixé ; on remarque que ce troisième sulfite fixé a donné naissance au dérivé aminobisulfitique du glycocolle ; la réaction peut donc s'écrire :



En effet, on retrouve à la fin de cette étape la quantité théorique de dérivé du glycocolle et très peu d'acide aminométhanesulfonique.

Nos expériences ne permettent pas de donner d'autres renseignements sur cette étape en milieu alcalin ; cependant il paraît logique de supposer l'existence d'un mécanisme carbonium provoqué par le cation du dernier azote tertiaire non encore substitué par un groupe méthanesulfonique (azote n° 4). En milieu alcalin, la rupture se ferait du côté du groupe glycocolle, car l'azote de celui-ci serait sous forme basique ; en milieu acide au contraire, il aurait fixé un proton et cette charge positive contribuerait à empêcher la rupture de la liaison carbone-azote en ce point ; elle se ferait alors vers l'un des autres azotes du cycle hexagonal jusqu'alors sauvegardé.

On remarque d'ailleurs en étudiant la quantité de produit réagi par l'un et l'autre chemin, que le pourcentage ne dépend pas seulement du *p*H, mais aussi de la concentration du sulfite. Les valeurs numériques sont

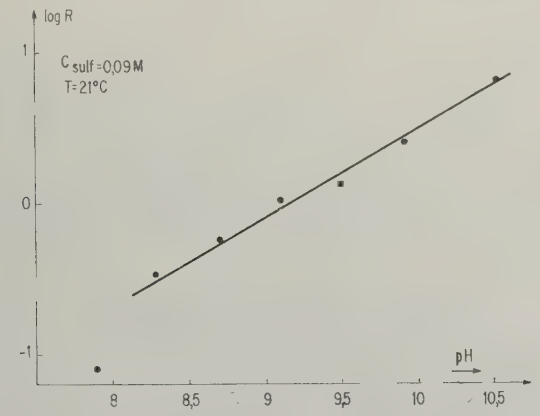


FIG. 12. — *Variation du rapport R de la quantité de sel quaternaire ayant réagi par le chemin alcalin à la quantité décomposée par le chemin acide, en fonction du* p*H.*

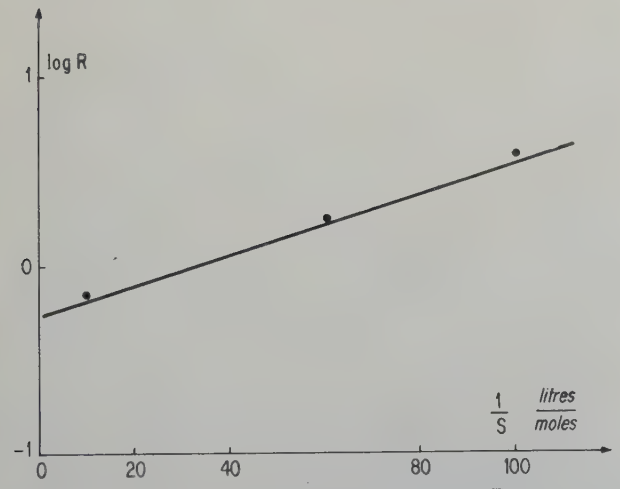


FIG. 13. — *Variation du rapport R en fonction de la concentration du sulfite.* $pH = 9{,}6$, $T = 21°C$.

trop peu précises pour que l'on puisse garantir qu'un mécanisme carbonium joue un rôle dans cette troisième étape. Les figures 12 et 13 indiquent l'influence du *p*H et de la concentration du sulfite sur l'importance relative des deux chemins.

Quatrième étape

La quatrième étape en milieu alcalin correspond à la rupture du cycle hexagonal subsistant après la troisième étape. Cette rupture relativement lente est influencée par le *p*H ; la figure 14 montre cette dépendance ; les valeurs sont trop peu précises pour en déduire des conclusions sûres. On remarque également une certaine influence de la concentration du sulfite qui ne paraît pas correspondre à une loi bimoléculaire, et qui permet au contraire de supposer un mécanisme carbonium identique à ceux des phases précédentes.

De toute façon, après la fixation du quatrième sulfite, la réaction va rapidement jusqu'à son terme, car on observe bien une loi de premier ordre pour cette dernière phase ; la cinquième et la sixième étapes seraient beaucoup plus rapides que la quatrième et ne permettraient donc pas une étude de mécanisme.

Un comportement semblable se retrouve dans la réaction des trimères de méthylène amine :

$$(CH_2 = N - R)_3.$$

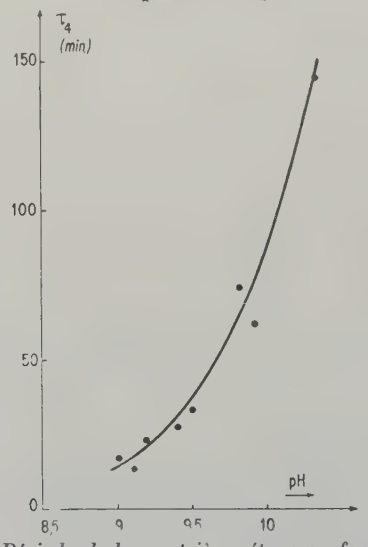
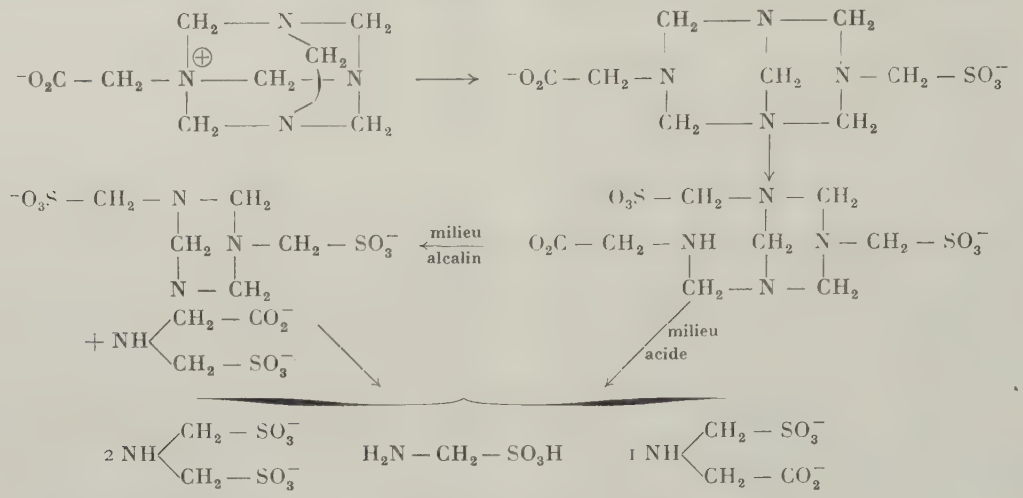


FIG. 14. — *Période de la quatrième étape en fonction du* p*H.* $T = 21°C$, $C_{sulf} = 0{,}09$ M.

Schéma général de décomposition

Le schéma ci-après regroupe la chaîne probable des réactions.

Nous n'avons malheureusement pu isoler aucun des intermédiaires représentés sur ce schéma ; leur stabilité est trop faible et leur solubilité trop grande pour que



les produits séparés par précipitation à l'alcool puissent être d'une pureté suffisante pour se prêter à l'analyse. Cependant, la chaîne de réactions paraît assez solidement établie par la concordance des dosages des dérivés bisulfitiques et des analyses des courbes de vitesse d'apparition de soude.

La même chaîne semble convenir pour le dérivé quaternaire du chlorure de benzyle, que nous avons examiné avec moins de détails que le dérivé chloracétique, car le composé aminobisulfitique de la benzylamine n'est pas aussi sensible à l'iode que celui du glycocolle. On retrouve cependant bien après décomposition complète des pourcentages identiques d'acide amino-diméthanesulfonique.

Dans le cas de l'H. M. T., nous savons que les proportions des différents dérivés bisulfitiques correspondent aux mêmes chiffres que pour le composé chloracétique avec naturellement cette différence que la molécule d'aminobisulfitique du glycocolle n'apparaît pas et se trouve remplacée par une molécule de $H_2N - CH_2 - SO_3H$. Comme, pour obtenir la décomposition de l'H. M. T., il faut opérer à un *p*H inférieur à 6, nous n'avons pu mettre en évidence des étapes intermédiaires, d'ailleurs problématiques, la vitesse de la première étape paraissant la plus lente. Le schéma que nous avons indiqué pourrait cependant s'appliquer au moins dans ses grandes lignes à l'H. M. T. comme à ses composés quaternaires.

Un point intéressant à signaler est l'absence de dérivé trisubstitué sur le même azote $N(CH_2 - SO_3Na)_3$; il n'aurait pu passer inaperçu au cours de nos dosages. On peut en déduire que les ruptures se produisent plus facilement entre carbone et azote tertiaire ou quaternaire qu'entre carbone et azote secondaire ; les étapes que nous avons détaillées concordent avec ce point de vue ; on peut même penser que si la rupture du cycle hexagonal est plus lente dans le schéma alcalin que dans le schéma acide, c'est parce que la troisième étape en milieu alcalin a fait disparaître le caractère tertiaire de l'azote responsable de cette rupture ; il s'agit là d'une hypothèse difficile à prouver, de même que celle attribuant aux groupes sulfoniques déjà fixés sur un azote un caractère activant pour la rupture de la dernière liaison formol reliant cet azote au reste de la molécule.

Importance des ions carbonium dans ces réactions

Nous regrettons de n'être pas parvenus à prouver dans toutes ces étapes le caractère carbonium des ruptures ; on le trouve cependant pour les deux phases que nous avons pu détailler. Il nous paraît probable qu'il en est de même dans les autres stades ; un indice nous en est donné par l'action de l'acide sulfureux sur ces composés quaternaires. Nous avons déjà dit au début de ce chapitre qu'une solution d'acide sulfureux dans l'acide sulfurique dilué réagit rapidement pour donner les mêmes dérivés bisulfitiques et dans les mêmes proportions qu'aux *p*H élevés. Il nous semble impossible d'expliquer cette similitude par un mécanisme bimoléculaire mettant en jeu le sulfite ou le bisulfite dans l'une quelconque des étapes de la réaction ; la grande vitesse de la réaction aux bas *p*H constitue un argument supplémentaire. Remarquons d'ailleurs que la réversibilité du carbonium doit être fortement atténuée au milieu très acide, car les ions H^+ présents auront tendance à se fixer sur l'azote dont vient de se séparer le carbonium, empêchant ainsi la réaction inverse de se produire : c'est un mécanisme de ce genre qui pourrait expliquer la catalyse par les ions H^+ de l'hydrolyse de l'H. M. T. si bien étudiée par Tada.

L'importance des mécanismes carbonium dans les

réactions du sulfite nous aide à comprendre la raison pour laquelle l'H. M. T. voit sa vitesse de réaction avec le sulfite se ralentir lorsque le *p*H s'élève au-dessus de 6 : elle est alors pour la plus grande part sous la forme de base libre, non chargée (son *p*K avoisine 5,2) ; la possibilité de former des ions carbonium est alors très petite et la réactivité diminue beaucoup même en présence d'un réactif aussi avide de formol que le sulfite ; au contraire, aux bas *p*H, l'H. M. T. est ionisée et ceci compense le faible caractère nucléophile de l'acide sulfureux : la réaction s'opère alors rapidement, d'autant plus vite que la réversibilité du carbonium doit être atténuée par l'acidité.

Mais le rôle joué par les ions carbonium dans les solutions d'H. M. T. et de ses dérivés quaternaires ne doit pas se limiter aux réactions avec le sulfite. Nous pouvons espérer retrouver leur intermédiaire dans les autres réactions de ses composés. Nous avons déjà vu que, dans l'hydrolyse de l'H. M. T. elle-même, Tada y faisait appel. Nous allons voir dans les deux chapitres suivants que la réaction de Sommelet comme celle de l'ammoniac peuvent s'expliquer par leur intermédiaire.

CHAPITRE III

ACTION DE L'AMMONIAC SUR LES COMPOSÉS QUATERNAIRES

Introduction

Nous avons parlé au début de ce travail d'un procédé de préparation d'acides aminés qui avait été à l'origine de nos recherches ; il permettait avec un mode opératoire simple et des appareils peu volumineux d'assurer la transformation avec un excellent rendement d'acide chloracétique en glycocolle. Ce procédé reposait sur la décomposition en milieu ammoniacal du sel quaternaire de l'acide chloracétique ; nous avons dans les chapitres précédents pénétré un peu à l'intérieur des mécanismes qui commandent les dégradations des molécules de sel quaternaire ; nous allons maintenant essayer d'ajouter à ces connaissances déduites de l'action du sulfite des faits nouveaux recueillis dans l'étude de l'action de l'ammoniac conduisant à l'amine primaire et à l'H. M. T. Les recherches sont rendues difficiles par le manque de procédés d'analyse permettant de préciser les différents intermédiaires qui interviennent dans cette réaction complexe ; le dosage au sulfite de sodium dont nous avons déjà parlé, qui distingue entre l'H. M. T. et certains dérivés quaternaires, conjugué avec la mesure du *p*H et celle de l'ammoniac consommé, nous a cependant permis de circonscrire un peu le problème sans nous en donner la solution exacte. Nos recherches ont porté principalement sur le dérivé du glycocolle dont nous avions déjà étudié en détail certaines propriétés dans les chapitres précédents ; nous avons ensuite généralisé ces observations à plusieurs autres composés.

Influence de la concentration en sel quaternaire

La réaction a d'abord été étudié à *p*H constant en fixant la concentration d'ammoniac libre par l'addition de chlorure d'ammonium ; l'équilibre $NH_4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$ nous indique qu'il y a proportionnalité à *p*H constant entre les ions ammonium et l'ammoniac libre. Comme la réaction que nous étudions s'écrit globalement :

$$(29)\quad C_6H_{12}N_4^+ - CH_2 - CO_2^- + NH_3 \rightarrow C_6H_{12}N_4 + NH_3^+ - CH_2 - CO_2^-$$

il y a consommation d'ammoniac et, pour empêcher le *p*H de baisser, nous devrons additionner une quantité égale d'ammoniac libre ; sa mesure nous indiquera le progrès de la réaction. En opérant à température constante, on pourra déterminer la loi de vitesse suivie. On montre alors aisément que la vitesse de réaction est du premier ordre en sel quaternaire ; ce n'est que vers la fin de la réaction que l'on note un certain ralentissement que nous tenterons d'expliquer ultérieurement. On en déduit qu'une seule étape fixe la vitesse de la transformation bien que trois liaisons carbone-azote se trouvent rompues.

Parallèlement à la consommation d'ammoniac, on observe la formation d'H. M. T. ; on peut porter sur un même graphique le pourcentage d'H. M. T. apparu en

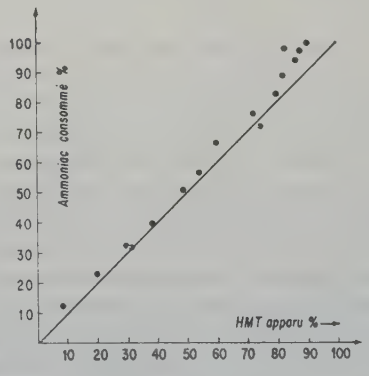


FIG. 15.

fonction du pourcentage d'ammoniac consommé (fig. 15). L'identité des deux chiffres amènerait le point représentatif à se trouver sur la bissectrice de l'angle droit ; cela voudrait dire qu'apparition d'H. M. T. et disparition d'ammoniac sont simultanées et renforcerait donc l'idée qu'une seule étape de la réaction globale gouverne la vitesse : on voit qu'il en est bien ainsi jusqu'à 90 p. 100 de réaction ; au-dessus, on constate qu'il demeure un peu plus de sel quaternaire (ou de composé voisin) que la consommation d'ammoniac ne le laissait prévoir. L'équilibre entre sel quaternaire et H. M. T. ne peut expliquer une réaction incomplète, car, à *p*H 7,5, on ne devrait pratiquement pas trouver de sel quaternaire non décomposé. On doit plutôt en conclure à une formation très lente d'H. M. T. lorsque la concentration de formol diminue ; nous avons en effet trouvé pour la vitesse de formation d'H. M. T. en milieu faiblement acide une variation comme la puissance 3,5 de la concentration en formol ; cette faible vitesse de formation d'H. M. T. expliquerait alors la déviation de la loi de premier ordre vers la fin de la réaction. On pourrait aussi admettre l'existence de composés moins condensés en équilibre avec l'H. M. T. ; cette possibilité, non vérifiée aux *p*H inférieurs à 6,5, se trouve peut-être exacte aux *p*H supérieurs, surtout en présence d'ammoniac.

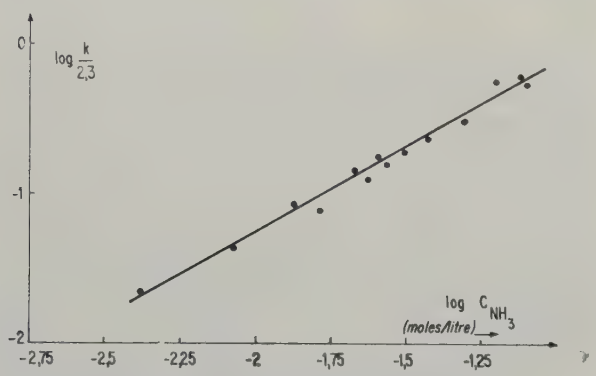


FIG. 16. — *Variation de la vitesse de réaction en fonction de la teneur en ammoniac libre.* T = 62°, *p*H = 8,0 k_1 en min^{-1}.

Influence de la concentration en ammoniac

En faisant varier la concentration en ion ammonium, on peut étudier à *p*H constant l'influence de la concentration en ammoniac sur la vitesse. On trouve une variation voisine du premier ordre (exactement 1,17) comme le montre la figure 16, tracée en coordonnées logarithmiques. Il est assez net que l'ordre n'est pas entier et, pour nous en assurer, nous avons vérifié que la concentration totale en sel n'avait pas d'influence : en travaillant à force ionique constante, on retrouve bien les mêmes points expérimentaux. La vitesse approximativement proportionnelle à l'ammoniac pourrait nous faire penser que la réaction se réduirait à une substitution bimoléculaire. Nous vérifierons tout à l'heure qu'il n'en peut être ainsi et qu'en réalité, ce rapport peut fort bien s'expliquer différemment.

Influence du *p*H

Nous avons également étudié l'influence du *p*H sur la vitesse. On trouve que, lorsque le *p*H s'abaisse, la vitesse se ralentit ; ceci correspond sans doute à la diminution de teneur en ammoniac ; mais, lorsque l'on fait le calcul, en tenant compte de la concentration réelle en ammoniac, on ne retrouve pas les chiffres obtenus précédemment ; il y a donc une influence propre du *p*H, qui favorise la réaction aux bas *p*H. On peut caractériser cette action du *p*H par le calcul ; bien que les bases de ce calcul soient discutables, il fournit une approximation qui permet d'apprécier l'effet favorable de l'acidité sur la vitesse. La figure 17 donne en fonction du *p*H le coefficient de multiplication de vitesse calculé.

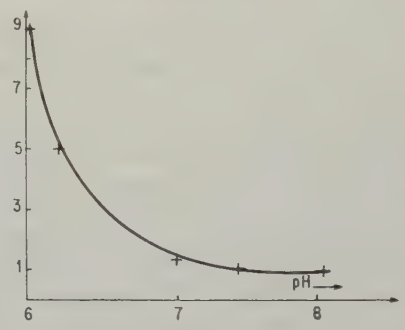


FIG. 17.

Mécanisme de la réaction

Les indications précédentes ne fournissent guère de renseignements sur la façon dont s'opère la réaction. On pourrait penser à une réaction directe entre l'ammoniac et le radical fixé sur l'H. M. T., sans décomposition du noyau H. M. T. La liaison coupée serait alors celle qui relie le méthylcarboxyle à l'azote quaternaire et la réaction s'écrirait alors schématiquement :

$$(30)\quad \rangle N^+-CH_2-CO_2^- + NH_3 \rightarrow \rangle N + NH_3^+-CH_2-CO_2^-.$$

Le mécanisme pourrait faire intervenir un ion carbonium. Cependant, ce schéma n'expliquerait pas l'influence du *p*H ; d'autre part, il serait étonnant que seul l'ammoniac donne cette réaction que le sulfite ne fournit pas. D'ailleurs une preuve péremptoire montre qu'il ne peut y avoir de rupture de cette liaison au cours de la réaction. Si le carbone lié à l'azote quaternaire porte quatre substituants différents, il sera actif sur la lumière polarisée ; nous savons que par mélange en proportions

convenables avec formol et ammoniac, on peut synthétiser le composé quaternaire ; cette synthèse a lieu si rapidement à une température si basse qu'il est extrêmement improbable qu'elle se produise avec rupture de la liaison carbone-azote que nous étudions. On peut donc synthétiser un composé quaternaire comportant un carbone asymétrique et par conséquent optiquement actif. Si maintenant, on soumet ce composé à l'action de l'ammoniac, on devra reformer l'acide aminé en même temps que l'H. M. T. En mesurant le pouvoir rotatoire de l'acide après traitement à l'ammoniac, on peut observer trois phénomènes différents dont chacun correspond à un mécanisme de réaction particulier :

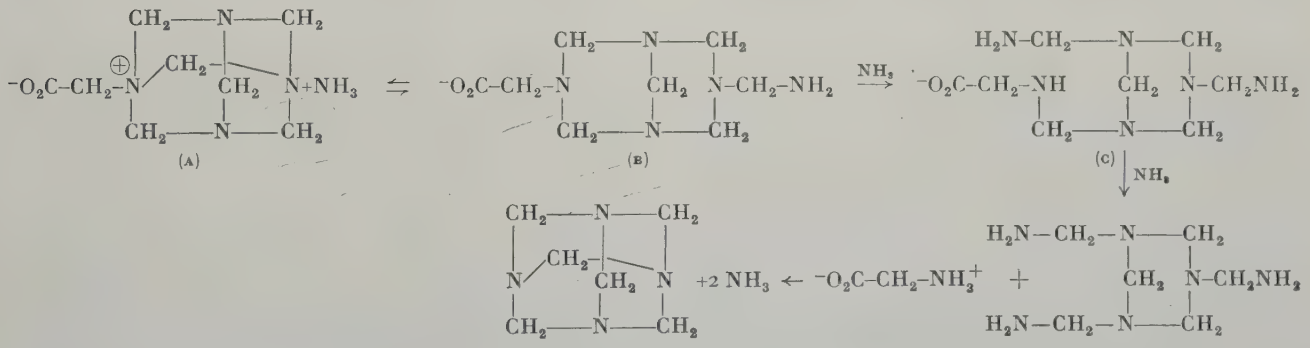
a) l'acide recueilli donne une déviation de la lumière polarisée égale et de signe contraire à la déviation avant traitement : on doit alors admettre que l'ammoniac a rompu la liaison carbone-azote par un mécanisme bimoléculaire avec inversion de configuration ;

b) l'acide aminé est inactif sur la lumière polarisée ; il s'est donc racémisé pendant le traitement à l'ammoniac, ce qui correspondrait à une réaction de rupture de la liaison C — N par l'intermédiaire d'un ion carbonium qui, constitué par un carbone ayant ses trois valences dans le même plan, mènerait avec l'ammoniac à un acide racémique ;

c) l'acide aminé a conservé en valeur et en signe son activité optique. Cela veut dire que la liaison C — N est demeurée intacte dans la réaction.

C'est ce dernier cas que l'expérience vérifie lorsque l'on emploie l'acide L (+) glutamique : la déviation donnée par l'acide recueilli après traitement du sel quaternaire est à 4 p. 100 de la valeur initiale ; compte tenu de la faible déviation, cette différence n'est pas significative et on peut considérer comme parfaitement vérifiée la stabilité de la liaison considérée.

C'est donc par les ruptures successives des trois liaisons formol-azote quaternaire que s'effectue la mise en liberté de l'acide glutamique et nous n'avons aucune raison de supposer qu'il en aille différemment pour le glycocolle. Le fait de trouver un ordre voisin de 1 pour l'influence de l'ammoniac n'implique donc nullement que nous ayons affaire à une réaction simple ; nous devons avoir un goulot d'étranglement qui imprime sa vitesse au phénomène global, mais, en situant l'emplacement de ce goulot, il reste à expliquer pourquoi l'influence de l'ammoniac est d'ordre 1. Nous avons démontré dans le chapitre II que les réactions entre sel quaternaire et sulfite ne pouvaient s'expliquer que par l'intervention d'ions carbonium intermédiaires ; nous avons en particulier montré qu'en milieu peu alcalin (*p*H inférieur à 8), la vitesse de destruction est pseudo-monomoléculaire une fois que la première liaison a réagi ; c'est la rupture de la deuxième liaison qui représente le phénomène lent imprimant sa vitesse à l'ensemble de la décomposition. Les résultats que nous avons recueillis sur l'action de l'ammoniac sont parfaitement compatibles avec un mécanisme de ce genre. Nous pouvons concevoir la suite de réactions :



Le composé B présent en quantité approximativement proportionnelle à la concentration d'ammoniac et à celle de A se transformerait lentement en C, probablement par un mécanisme carbonium analogue à ceux que nous avons étudiés dans la réaction du sulfite et le corps C obtenu réagirait rapidement, toujours par un mécanisme carbonium pour donner le glycocolle et le corps D qui mènerait ensuite à l'H. M. T. Ce schéma mettant en jeu des ions carbonium expliquerait l'influence favorable de l'acidité et de la concentration de l'ammoniac ; il est donc compatible avec les renseignements que nous avons pu recueillir ; cependant, on ne peut le considérer comme prouvé et il est même possible que, comme nous l'avons vu pour l'action du sulfite, plusieurs chemins soient suivis simultanément dans des proportions dépendant des conditions expérimentales.

Réaction de l'ammoniac avec d'autres dérivés quaternaires

Nous avons effectué avec d'autres sels quaternaires des mesures de vitesse de réaction avec l'ammoniac. On remarque que l'acide glutamique dont le groupe amine est porté par un carbone secondaire, réagit beaucoup plus vite que le glycocolle ; d'une façon générale, les composés qui se combinent rapidement avec le sulfite de sodium réagissent bien avec l'ammoniac ; au contraire, les corps qui ne fournissent pas de réactions à froid avec le sulfite donnent des réactions très lentes et peut-être compliquées par la formation d'aldéhydes suivant la réaction de Sommelet.

Un cas particulier est constitué par les amines aromatiques ; c'est ainsi que le dérivé quaternaire du chlorure de benzyle ne fournit pas la benzylamine, mais que l'on observe très peu de temps après le début de la réaction avec l'ammoniac la décantation d'une huile qui, après analyse, s'est révélée être le produit de condensation d'une molécule de formol sur une molécule de benzylamine ; il s'agit probablement du trimère de la méthylènebenzylamine $(CH_2NH — CH_2 — C_6H_5)_3$ déjà isolé par Graymore [14] ; cette formation de méthylèneamine semble générale pour les amines peu solubles, car la décantation est alors possible, déplaçant les équilibres et permettant au trimère de prédominer sur les composés solubles du formol et des amines. Nous rencontrerons d'ailleurs à nouveau ces méthylèneamines pendant l'étude de la réaction de Sommelet et nous donnerons alors quelques détails supplémentaires sur leur naissance et leurs propriétés.

Conclusions

Nous n'avons pu apporter sur ce problème de l'action de l'ammoniac des résultats suffisamment précis pour permettre l'établissement d'un mécanisme avec une certitude absolue. On note bien que la réaction est complexe, qu'elle met probablement en jeu des intermédiaires carbonium, mais ces intermédiaires n'ont pas été identifiés et la possibilité d'existence de plusieurs chemins de réaction n'est pas exclue. La suite de réactions que nous avons proposée est la plus probable, bien que certaines étapes puissent être en réalité un peu différentes.

Sur le plan pratique, on peut dégager quelques conclusions qui permettent de fixer les meilleures conditions de travail pour la préparation d'amines primaires par ce procédé. Il n'y a pas de difficultés pour les dérivés des acides α-aminés qui se décomposent rapidement sans donner de réactions parasites. Pour les amines aromatiques aussi bien que purement saturées, il apparaît au contraire que la principale réaction, même à des *p*H aussi bas que 6, sera la formation de méthylèneamine ou plutôt de son trimère qui, très insoluble dans l'eau, décantera aisément même en présence d'ammoniac. Il ne sera donc pas possible d'obtenir par ce procédé des amines primaires pures ; certes, on peut après récupération du trimère le décomposer à l'acide et chasser le formol ; la méthode n'offre guère d'avantages par rapport à la technique de Delépine. Il semble donc que le procédé semi-catalytique mis au point précédemment pour la préparation du glycocolle ne puisse aisément être généralisé à d'autres composés que les acides α-aminés.

D'ailleurs la réaction de formation d'aldéhydes vient souvent diminuer les rendements en amines primaires. Nous vérifierons que cette réaction est très lente dans le cas des acides α-aminés, mais pas toujours négligeable pour les amines simples, même en présence d'ammoniac.

Inversement, nous verrons dans le chapitre suivant que la mise en liberté d'amine primaire joue un rôle parasite dans la réaction de Sommelet particulièrement dans le cas des amines lourdes qui peuvent donner des méthylèneamines fortement insolubles.

CHAPITRE IV

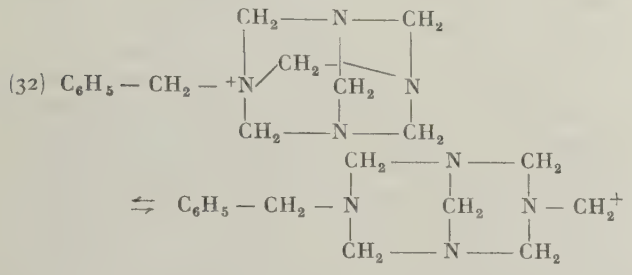
MÉCANISME DE LA RÉACTION DE SOMMELET

Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons montré l'existence dans les solutions aqueuses de sels quaternaires chloracétiques, d'ions carbonium réversibles, indispensables pour expliquer le mécanisme de l'action du sulfite de sodium et compatibles avec celle de l'ammoniac. Nous avions également vérifié qu'il en est de même pour le dérivé benzylique, au moins pour la première étape. Il apparaît donc clairement que le sulfite agit seulement comme capteur d'ion carbonium né d'une modification interne de la molécule quaternaire. Nous avons également contrôlé que les ruptures de liaisons C — N ne se produisaient pas du côté du radical fixé sur l'H. M. T.

L'existence d'ions carbonium réversibles implique dans la solution aqueuse la présence d'une faible quantité de molécules sous la forme carbonium ; la propor-

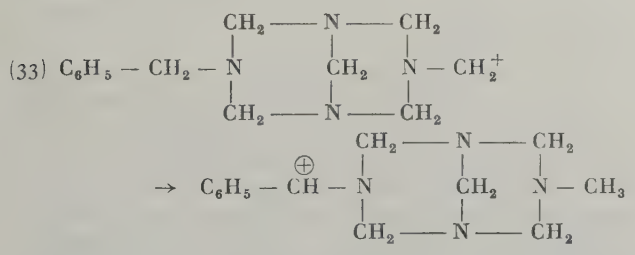
tion en est certainement petite et nous n'avons malheureusement pas trouvé le moyen de la mesurer. Nous aurions ainsi l'équilibre :



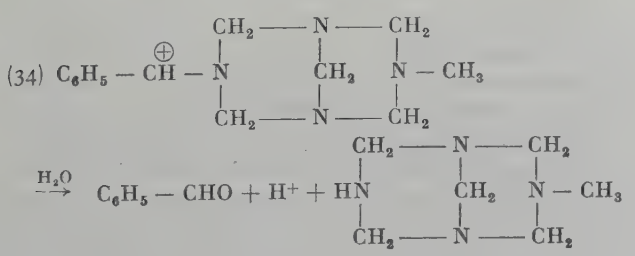
L'ion carbonium en question est d'ailleurs une forme mésomère de $\rangle N^+ = CH_2$ ce qui peut expliquer sa stabilité relative même en milieu légèrement alcalin.

Dans une solution de sel quaternaire, en l'absence d'ammoniac, la proportion d'ion carbonium serait indépendante du *p*H puisque seule la concentration du composé quaternaire intervient dans cet équilibre intramoléculaire ; c'est bien ce que nous avions vérifié dans notre étude de l'action du sulfite.

On peut alors en déduire une hypothèse sur le mécanisme de la réaction de Sommelet ; en prenant pour exemple le dérivé quaternaire du chlorure de benzyle, on peut imaginer que l'ion carbonium est capable d'attaquer le carbone voisin du groupe phényle et de lui arracher un hydrogène ; on aurait ainsi une réaction d'échange d'hydrogène qui s'écrirait :



Cet échange serait facilité par la proximité des deux carbones, qui n'apparaît d'ailleurs pas sur cette formule, mais qui se voit aisément sur le modèle moléculaire. Cette réaction intramoléculaire serait indépendante du *p*H et constituerait la phase lente de la réaction globale. Le nouvel ion carbonium subirait facilement l'hydrolyse pour donner le benzaldéhyde suivant l'équation :



Nous savons, en effet, que la formation et la décomposition des ammono-hydrates d'aldéhydes sont rapides même à froid.

Une telle hypothèse rejoint les idées d'Angyal qui avait pensé à l'action d'ions carbonium dérivés de produits de condensation d'ammoniac et de formol tels que $HO - NH - CH_2^+$; il ne faisait d'ailleurs qu'exprimer sous une forme moderne les idées de Sommelet lui-même.

Cependant, une grosse différence pratique sépare ces deux conceptions : dans notre hypothèse, l'étape de base de la réaction de Sommelet serait un réarrangement intramoléculaire par des intermédiaires carbonium tandis que dans celle d'Angyal, ce serait une réaction entre deux molécules différentes, la benzylamine d'une part, l'ion carbonium d'autre part. Il en résulterait une cinétique complètement différente et bien plus compliquée qu'Angyal n'a pas essayé de vérifier.

L'argument central de sa théorie est que le chlorhydrate de benzylamine, chauffé avec de l'H. M. T. en solution aqueuse, fournit, comme l'avait déjà montré Sommelet, du benzaldéhyde en rendement presque équivalent à celui obtenu à partir de sel quaternaire ; il en déduisait que ce sel quaternaire devait se décomposer en ses éléments : benzylamine, ammoniac et formol, avant de donner la réaction de Sommelet. A la lecture de ses publications, il semble, dans ses expériences ultérieures, avoir utilisé uniquement un mélange de chlorhydrate de benzylamine et d'H. M. T., pensant sans doute ainsi se rapprocher des conditions optimums de la réaction ; étudiant de cette façon la variation de rendement en fonction du *p*H, il trouve que la réaction ne donne de bons résultats qu'entre *p*H 3 et *p*H 6 et en conclut que des composés formol-ammoniac sont l'élément actif de la réaction, car c'est dans cette zone de *p*H que l'on a le plus de chances de les rencontrer.

Cependant, ces deux observations d'Angyal ne suffisent pas à garantir l'exactitude du schéma qu'il propose. En effet, nous avons vu dans le chapitre premier qu'il y avait, pour les sels quaternaires comme pour l'H. M. T., un équilibre avec le formol et les sels ammoniacaux ; à un *p*H inférieur à 6, c'est le sel quaternaire qui se trouve favorisé quand on mélange ses constituants en proportions stœchiométriques : la décomposition du sel quaternaire est réversible alors qu'Angyal paraît l'avoir envisagée à sens unique. En mélangeant à un *p*H de 4 à 6 de l'H. M. T. et du chlorhydrate de benzylamine, nous obtiendrons une forte proportion de dérivé quaternaire. Les résultats du chapitre premier nous permettent donc de retourner le premier argument d'Angyal bien plus que de l'appuyer.

L'influence du *p*H qu'Angyal a remarquée n'a pas non plus l'importance qu'il lui attribue, car à des *p*H supérieurs à 6, c'est l'H. M. T. qui est le produit stable et le sel quaternaire ne se formera donc pas, ou en faible proportion ; d'ailleurs, la vitesse de formation de ce dérivé quaternaire sera de toute façon très lente : il

faudrait, en effet, assurer au préalable la dissociation de l'H. M. T. en ses éléments, formol et ammoniac, avant de pouvoir utiliser ceux-ci à la constitution de la molécule de sel quaternaire ; or, Tada a montré que la vitesse d'hydrolyse de l'H. M. T. était proportionnelle à la concentration de son cation ; aux *p*H supérieurs à 5, la concentration de celui-ci diminue rapidement et la vitesse doit faire de même. Nous avons vérifié que la formation de dérivé quaternaire était très lente dès *p*H 6,2 par cette réaction et que c'était plutôt le trimère de la méthylèneamine qui se formait. L'argument déduit de l'influence du *p*H sur la réaction du chlorhydrate de benzylamine en présence d'H. M. T. perd donc beaucoup de sa valeur.

En réalité, les remarques précédentes ne résolvent pas le problème, car les expériences décrites par Angyal peuvent s'appliquer aussi bien à une hypothèse qu'à l'autre. Nous avons, certes, montré dans le premier chapitre que des composés moins condensés que l'H. M. T. ne peuvent exister en quantités importantes aux *p*H inférieurs à 7, mais il suffirait peut-être d'une très petite quantité d'ions carbonium dans le milieu pour assurer la réaction et notre observation n'est donc pas absolument concluante.

On peut trouver, par l'application des lois de la cinétique à cette réaction, des preuves expérimentales qui tranchent définitivement en faveur d'un réarrangement intramoléculaire. Notre mécanisme suppose, nous l'avons dit, une cinétique différente de celle qu'implique l'hypothèse d'Angyal. Si, comme nous le soutenons, la réaction s'opère par un mécanisme intramoléculaire, la vitesse d'apparition de benzaldéhyde devra naturellement être proportionnelle à la concentration de dérivé quaternaire et donc suivre une loi de premier ordre ; cela signifie que la constante de vitesse, elle, sera indépendante de cette concentration et ne variera pas avec la dilution, puisque aucun réactif étranger à la molécule n'intervient. Cette constante devra également être indifférente au *p*H, car la proportion d'ion carbonium en est indépendante. Enfin, si ce mécanisme est seul à intervenir, toute destruction du composé quaternaire devrait annuler la vitesse de formation de benzaldéhyde ([21]).

Au contraire, dans l'hypothèse d'Angyal, la réaction devrait probablement être bimoléculaire ; ce caractère serait d'ailleurs difficile à vérifier puisque les réactifs, étant plus ou moins en équilibre avec les autres corps en solution, verraient leur concentration varier par dilution d'une façon peu prévisible ; cependant, la constante devrait être diminuée par la dilution. Cette constante devrait également être très influencée par le *p*H de travail : il y aurait un *p*H optimum où la proportion d'ion carbonium serait relativement importante et donc la vitesse rapide ; en dessous de ce *p*H, ces composés carbonium seraient scindés en formol et sel ammoniacal, au-dessus ils se transformeraient en H. M. T. non réactive.

Les expériences que nous allons passer en revue concernent donc l'influence de la dilution sur la vitesse, l'influence du *p*H sur la vitesse et sur le rendement ainsi que l'influence des sels ammoniacaux. L'étude a porté sur le dérivé du chlorure de benzyle, mais quelques expériences ont été tentées avec d'autres composés. Avant d'entamer l'étude détaillée de chacun des facteurs, précisons les modes opératoires et les méthodes d'analyse que nous avons utilisés dans cette partie du travail.

Les expériences de mesure de vitesse ont été faites de la manière suivante : 50 ml de tampon de *p*H choisi, contenus dans un erlenmeyer, étaient placés dans un bain-marie à 77°. A l'instant 0, on ajoutait une quantité pesée de l'ordre de 3,5 g de composé benzylique préparé dans le chloroforme ; après le temps de réaction écoulé, l'erlenmeyer était retiré du bain-marie et refroidi rapidement ; le liquide était alors rendu faiblement alcalin par du bicarbonate de sodium et extrait au benzène, ce qui faisait passer le benzaldéhyde et la benzylamine (ainsi que le trimère de la méthylènebenzylamine) dans la couche carbure. On lavait cette couche pour éliminer le formol dissous. Une partie de l'extrait benzénique était dosée par l'acide chlorhydrique pour déterminer la quantité de base extraite ; ce dosage donnait la valeur de la totalité des amines combinées ou non au formol, passées dans la couche benzénique. Une autre partie après traitement à l'acide dilué et lavage soigné à l'eau, servait à la détermination du benzaldéhyde par dosage à l'hydroxylamine, ce qui nécessitait d'ailleurs un facteur de correction.

Les essais à blanc montraient que le dérivé quaternaire ne libérait ni benzaldéhyde, ni benzylamine pendant ce traitement. On vérifiait également que tout le benzaldéhyde se trouvait extrait par cette méthode, même en milieu alcalin ; ce qui montre qu'il n'en demeurait pas en solution sous forme de base de Schiff.

L'erreur moyenne sur le rendement en benzaldéhyde était de l'ordre de 1 à 2 p. 100 ; elle était plus élevée dans le dosage de la quantité de benzylamine + méthylèneamine en raison de réactions parasites au voisinage du point d'équivalence.

Influence de la concentration

Les essais ont été réalisés à la température de 95° pendant une durée de 15 minutes, en introduisant dans des quantités variables d'eau une quantité identique de sel quaternaire. Par suite de la dissociation partielle du sel quaternaire, le *p*H s'établissait vers 5,5 (mesuré à froid). La figure 18 rassemble les rendements en benzaldéhyde en fonction de la concentration de sel quater-

([21]) P. LE HÉNAFF, *C. R.*, 1961, **253**, 2706.

naire. Nous savons que le rendement maximum que nous pouvons obtenir dans ces conditions par un chauffage de 1 heure est de 80 p. 100. Nous sommes donc assurés de mesurer ainsi la vitesse de la réaction et non sa limite. On vérifie alors que la vitesse n'a diminué que de moins de 10 p. 100 tandis que la concentration du sel quaternaire était divisée par 40 ; compte tenu du fait que le sel quaternaire se dissocie davantage en milieu dilué qu'en milieu concentré, on peut considérer comme parfaitement vérifié la première condition que nous énoncions tout à l'heure ; par contre, ces résultats s'accordent mal avec le mécanisme proposé par Angyal.

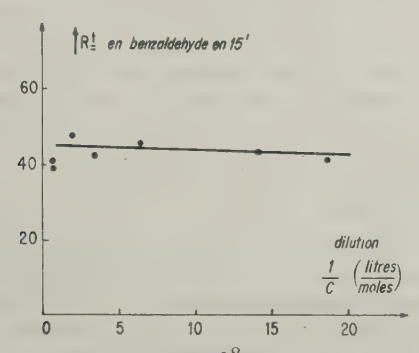


FIG. 18.

Influence du *p*H

Les essais que nous avons effectués pour étudier cette influence nous ont permis de mettre en évidence deux phénomènes qui gênent le cours de la réaction de Sommelet, lorsque l'on part de sel quaternaire préalablement préparé ; l'un se produit aux *p*H supérieurs à 5, l'autre intervient au contraire au-dessous de ce *p*H. Nous étudierons donc séparément ces deux zones ; le mode opératoire étant d'ailleurs le même dans les deux cas, les résultats peuvent être raccordés sans difficulté. Toutes les expériences étaient menées à 77°.

pH supérieurs à 5. — On observe à ces *p*H que, parallèlement à la formation de benzaldéhyde, se produit une décomposition du sel quaternaire en méthylène-benzylamine (ou plutôt son trimère $(CH_2N — CH_2 — C_6H_5)_3$, qui est très peu soluble dans l'eau et trouble le liquide dès les premières minutes de réaction). Lorsque l'on procède à l'extraction au benzène après la fin de l'expérience, on retrouve une quantité importante de base dont on vérifie la constitution de la manière suivante : on traite l'extrait benzénique par de l'acide dilué qui décompose et dissout les produits de condensation entre formol et amines ; le benzaldéhyde demeure dans la couche benzénique tandis que le formol et la benzylamine passent dans la couche aqueuse ; par dosage du formol, on trouve bien une valeur équivalente à la quantité de base extraite, ce qui montre la présence d'une molécule de formol combinée à une molécule de benzylamine. On peut d'ailleurs synthétiser à partir de formol et de benzylamine un composé de mêmes propriétés.

La quasi-totalité de la benzylamine recueillie est ainsi sous forme de méthylèneamine. Lorsque l'on compare sa quantité à celle de benzaldéhyde, on constate que leur rapport est indépendant du temps de réaction à *p*H constant ; les quantités de ces deux corps s'accroissent parallèlement et tendent ainsi vers une limite qui correspond à la destruction totale du composé quaternaire. Le sel quaternaire se décompose donc suivant deux réactions indépendantes, l'une donnant naissance au benzaldéhyde, l'autre fournissant la méthylèneamine. De plus, on remarque que les deux réactions suivent la même loi de vitesse puisque le rapport de leurs produits demeure constant quel que soit le degré d'avancement de la réaction. La loi de vitesse la plus simple est la loi de premier ordre ; c'est d'ailleurs celle que nous attendons pour la transformation en benzaldéhyde. On vérifie qu'aussi bien la formation de méthylèneamine que celle de benzaldéhyde se conforme à cette loi. Dans le calcul, il faut naturellement tenir compte de ce que le sel quaternaire se transforme à la fois en ces deux produits. En appelant k_m et k_b les constantes de vitesse monomoléculaires conduisant respectivement à la méthylèneamine et au benzaldéhyde on obtient comme loi de vitesse de disparition du sel quaternaire :

$$\text{Log}\frac{C_0}{C_0 - x} = (k_m + k_b)t$$

la quantité de sel disparue, x, s'est transformée dans le rapport $\frac{k_b}{k_m}$ entre les deux produits, benzaldéhyde et méthylèneamine ; on en déduit en fonction du temps les quantités théoriques que l'on peut comparer aux quantités réellement obtenues. La figure 20, qui récapitule nos résultats, indique la très bonne vérification des calculs dans cette zone de *p*H. La figure 19, elle, montre la variation du rapport des deux vitesses en fonction du *p*H. On note là aussi une bonne concordance. Cette dernière figure, comparée avec la figure 20, nous indique également que le rendement total, benzaldéhyde + benzylamine, est légèrement supérieur à 100 p. 100 ; ceci paraît dû en partie à la médiocre qualité du dosage de la base extraite et peut-être aussi à l'insertion éventuelle dans le cycle hexagonal du trimère de la méthylèneamine d'une molécule d'ammoniac remplaçant une molécule de benzylamine, ce qui relèverait le rendement apparent. Nous n'avons d'ailleurs pas tenté de vérifier cette possibilité.

Les expériences que nous venons de décrire démontrent qu'aux *p*H assez élevés, le sel quaternaire se décompose suivant deux chemins indépendants conduisant l'un au benzaldéhyde, l'autre à la méthylènebenzylamine qui, très insoluble dans le milieu, s'en sépare de telle sorte qu'elle n'est plus capable de donner le benzaldéhyde ; les deux réactions suivent une loi de premier ordre. Nous vérifions ainsi que la réaction de

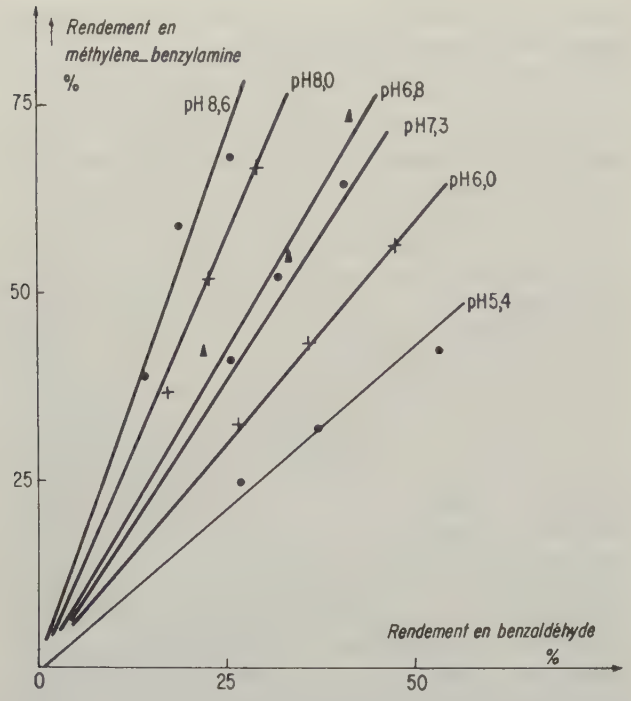


FIG. 19.

formation de benzaldéhyde se produit dans la couche aqueuse, puisque la méthylènebenzylamine qui s'en est

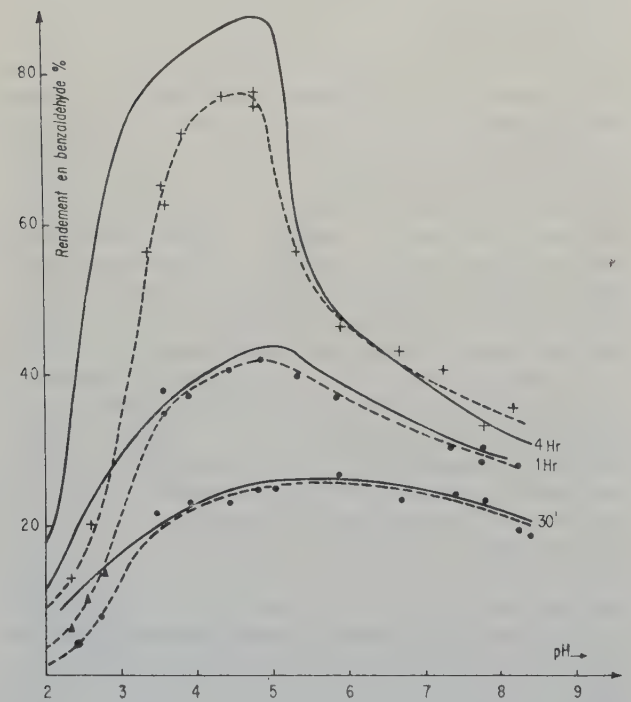


FIG. 20. — *Rendement en benzaldéhyde en fonction du* pH. Courbe continue : calcul, courbe pointillée : expérience, $T = 77°$, $C_{sel\ quat} = 0{,}25$ M.

séparée ne réagit plus. Notons également que le benzaldéhyde est présent à ces *p*H à l'état libre et non sous forme de base de Schiff ; ceci montre que la réaction d'hydrolyse de la base de Schiff intermédiaire est rapide et que sa stabilité est faible.

Tout ce que nous venons d'exposer est relatif à un *p*H de travail déterminé ; si maintenant on compare des expériences faites dans les mêmes conditions mais à des *p*H différents, on constate que le rapport des constantes de vitesse change ; la quantité de méthylènebenzylamine augmente avec le *p*H de travail tandis que la quantité de benzaldéhyde a tendance à diminuer. Cependant, on vérifie bien que les deux réactions suivent toujours une loi monomoléculaire. On montre aisément par les procédés ci-dessus que seule la constante de vitesse de formation de méthylènebenzylamine varie ; celle de benzaldéhyde demeure fixe et la baisse de son rendement n'est due qu'à la consommation plus rapide du sel quaternaire par l'autre chemin de réaction menant à la méthylènebenzylamine.

On a donc ainsi prouvé qu'au-dessus de *p*H 6 et au moins jusqu'à *p*H 9, la vitesse de formation de benzaldéhyde est indépendante du *p*H, corrections étant faites pour la quantité de sel quaternaire détruite de façon indépendante avec formation de méthylènebenzylamine. C'est cette réaction parasite qui explique les faibles rendements en benzaldéhyde qui ne sont donc pas dus à une réaction plus lente aux *p*H élevés.

pH inférieurs à 5. — Nous avons déjà dit que la réaction de formation de méthylènebenzylamine diminuait lorsque le *p*H s'abaissait ; on constate vers *p*H 5,0 que le trouble blanchâtre donné par ce composé n'apparaît plus dans la solution. Le motif de cette absence est simple ; aux bas *p*H, ce trimère n'est pas stable et se détruit en sel de benzylamine et formol ; sa concentration demeure trop faible pour qu'une décantation puisse s'opérer, qui déplacerait l'équilibre jusqu'à transformer une grande partie du sel quaternaire en méthylèneamine. Mais si ce composé ne décante pas, la solution contiendra toujours la totalité de la benzylamine, sous une forme ou sous une autre ; par suite des réactions d'équilibre dont nous avons parlé au chapitre premier, cette benzylamine pourra éventuellement revenir sous la forme de sel quaternaire et donner du benzaldéhyde, chose qui était impossible ou tout au moins fort lente aux *p*H élevés, puisque la méthylène-benzylamine, très insoluble, s'était retirée de la solution.

On constate effectivement qu'aux *p*H inférieurs à 5,5, le rendement final en benzaldéhyde s'élève très rapidement jusqu'à une valeur voisine de 80 p. 100. Le point de cassure de la courbe des rendements après 4 heures de réaction correspond bien à la disparition de la décantation de la méthylèneamine. Parallèlement d'ailleurs, on observe une diminution considérable de la quantité de méthylènebenzylamine dosée dans l'extrait benzé-

nique. On pourrait là aussi penser que le rendement accru provient d'une accélération de la vitesse de formation de benzaldéhyde plutôt que de la suppression de la méthylènebenzylamine ; les rendements mesurés au bout de 30 minutes de réaction montrent qu'il n'en est rien : on n'observe dans leur variation avec le *p*H aucune rupture analogue à celle qui a lieu pour la courbe correspondant à 4 heures de réaction.

Il apparaît donc que la vitesse de réaction est demeurée pratiquement inchangée et que le rendement accru est dû à la disparition de la réaction parasite de formation de méthylènebenzylamine.

Cependant, nous devons à ce *p*H commencer à tenir compte de l'équilibre du sel quaternaire avec les sels ammoniacaux et le formol ; nous avons, en effet, trouvé au chapitre premier que les dérivés quaternaires sont soumis, comme l'H. M. T. elle-même, à l'équilibre :

$$6\,H_2O + C_6H_5 - CH_2 - {}^{+}N_4C_6H_{12} + 3\,H^{+} \rightleftharpoons 3\,NH_4^{+} + 6\,HCHO + C_6H_5 - CH_2 - NH_3^{+}.$$

On doit ainsi avoir dissociation partielle du sel quaternaire lors de sa mise en solution ; la quantité de composé quaternaire diminuera donc et la vitesse de formation de benzaldéhyde, si elle lui est proportionnelle, devra elle aussi diminuer ; cet effet sera d'autant plus fort que le *p*H sera bas, car en milieu très acide le sel quaternaire est presque entièrement dissocié. La connaissance de la quantité de sel quaternaire dissocié nous permettra de prévoir la variation de vitesse de formation de benzaldéhyde.

Toutefois, nous avons également signalé dans le premier chapitre que la mise en équilibre n'est pas immédiate même à 77°. Le sel quaternaire se décompose suivant une loi de premier ordre dont la constante de vitesse varie avec le *p*H, le temps de mise en équilibre avoisinant en général une quinzaine de minutes. Il est possible d'effectuer graphiquement le calcul de la quantité de sel quaternaire présent pendant cette période transitoire ; le calcul n'est pas très précis, mais suffisant pour les corrections qui ne sont importantes qu'aux *p*H inférieurs à 3.

En cours de réaction, la benzylamine disparaît, mais se trouve remplacée par une quantité égale de méthylamine dont la constante d'équilibre avec les sels ammoniacaux et le formol est très voisine. Il en résulte que la proportion de sel quaternaire à la quantité totale de benzylamine présente variera peu avec le degré d'avancement de la réaction, montrant cependant une légère tendance à la diminution par suite de la disparition d'une partie du formol ; on peut tenir compte approximativement de cet effet.

Procédé de calcul des rendements théoriques

— *p*H supérieurs à 5,0 : on suppose à ces *p*H que le sel quaternaire n'est pas dissocié en ses éléments et que la seule réaction parasite est la formation de méthylènebenzylamine, les deux réactions parallèles étant du premier ordre. Connaissant la constante de vitesse de réaction de formation de benzaldéhyde, supposée indépendante du *p*H (nous avons pris comme base de calcul une expérience d'une durée de 30 minutes à *p*H 5,0) et ayant déterminé expérimentalement pour chaque *p*H le rapport des deux constantes pour les deux réactions (fig. 19), on calcule la vitesse de disparition du sel quaternaire d'après l'équation :

$$V = \frac{dC}{dt} = (k_b + k_m)C = k_b\left(1 + \frac{k_m}{k_b}\right)C = k_b(1 + R)C.$$

On en déduit en fonction du temps la quantité de sel disparu, qui s'est partagé dans le rapport R entre les deux produits méthylèneamine et benzaldéhyde. On voit sur la figure 20 la bonne concordance des valeurs théoriques et des rendements mesurés qui montre que les hypothèses à la base des calculs sont sensiblement exactes ; dans le cas de la méthylèneamine, la comparaison du calcul et de l'expérience (fig. 21) est bonne pour les temps de réaction de 30 minutes et de 1 heure tandis que pour 4 heures de réaction, les valeurs expérimentales sont trop dispersées, ce qui peut s'expliquer par le dosage peu précis.

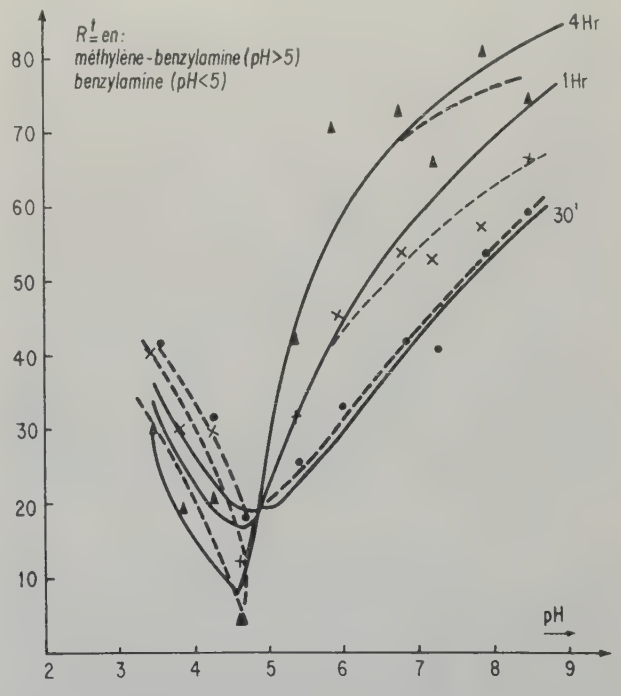


FIG. 21.

— *p*H inférieurs à 5,0 : dans ce cas, la formation de méthylènebenzylamine n'interfère plus, mais la dissociation du sel quaternaire intervient pour ralentir la vitesse sans diminuer sensiblement le rendement final, sauf aux *p*H très bas ; le procédé de calcul doit tenir compte à la fois du degré de dissociation du sel et de la

vitesse de mise en équilibre. On détermine d'abord au *p*H considéré le taux de dissociation du sel par application de la loi d'action de masse. On l'obtient simplement par les formules du chapitre premier connaissant la concentration initiale du sel. Ce taux ne varie pas d'une façon importante avec le degré d'avancement de la réaction. Cependant, la décomposition du sel quaternaire n'étant pas immédiate, on doit calculer graphiquement la concentration de sel quaternaire pendant le temps qui précède la mise en équilibre. La vitesse de destruction du sel quaternaire suivant une loi de premier ordre dont on connaît la période en fonction du *p*H, on obtient aisément la concentration restante du sel en fonction du temps de réaction ; cette concentration devient stationnaire lorsque l'on atteint la limite de décomposition calculée précédemment. On peut remplacer cette concentration par un pourcentage de dissociation du sel quaternaire en fonction du temps. Ce pourcentage, dont on fait la moyenne P pour le temps de réaction considéré, sera introduit dans la formule de premier ordre donnant la vitesse de formation de benzaldéhyde :

$$V = \frac{dC}{dt} = P \cdot k_b \cdot C.$$

Par intégration sur la période de temps considérée, on en déduit le rendement en benzaldéhyde. On opère de proche en proche pour les durées de réaction suivantes en ajoutant les nouvelles valeurs trouvées aux rendements déjà calculés. Nous avons négligé dans ce calcul la possibilité de réactions parasites qui consommeraient irréversiblement la benzylamine ; il y en a au moins une qui n'est pas négligeable : c'est la formation de méthylbenzylamine dont Angyal a trouvé plus de 10 p. 100 dans les analyses faites après réaction. Effectivement, lorsque l'on compare rendements théoriques et réels, on vérifie qu'entre *p*H 3 et *p*H 5, si les courbes correspondant à 30 minutes et 1 heure de réaction concordent, celles de 4 heures sont écartées ; la différence de 10 p. 100 de rendement correspond sensiblement aux chiffres de méthylbenzylamine trouvés par Angyal ; il s'y ajoute d'ailleurs une légère décomposition de benzaldéhyde dans les conditions de la réaction (3 p. 100).

Aux *p*H inférieurs à 3, l'écart entre théorie et expérience ne peut être expliqué de cette façon ; l'accord n'est que qualitatif, aussi bien pour les faibles durées de réaction que pour les temps prolongés. Les procédés de calcul sont assez imprécis dans cette zone acide ou le sel est très dissocié ; cependant, les erreurs de calcul ne suffisent pas à expliquer le désaccord et on aurait peut-être à ces *p*H acides, fixation d'un proton sur l'azote dont s'est détaché le carbonium, ce qui gênerait l'échange d'hydrogène qui est le stade caractéristique de la réaction.

Le graphique consacré à la benzylamine donne des résultats concordants, cependant les expériences n'ont pas été poussées au-delà de *p*H 3 car la dissociation devient alors si grande que les chiffres perdent tout intérêt.

Les discordances que montrent ces graphiques sont trop faibles aux *p*H supérieurs à 3 pour que l'on puisse nier la bonne vérification de l'hypothèse que nous avons émise sur le mécanisme de la réaction de Sommelet.

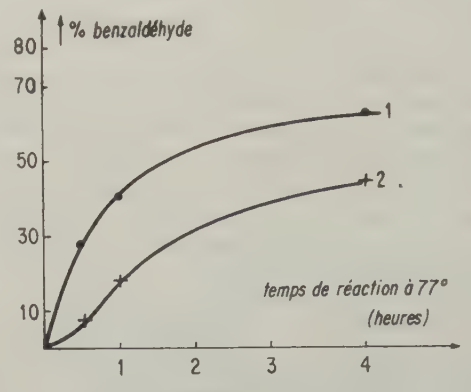


FIG. 22.

Courbe 1 : sel quaternaire.
Courbe 2 : mélange HMT-benzylamine.
*p*H : voisin de 5,5.

Nous avons d'ailleurs effectué d'autres expériences qui montrent qu'au départ d'H. M. T. et de benzylamine, la réaction démarre lentement même à *p*H 5 pour s'accélérer ensuite jusqu'à approcher la vitesse donnée dans les mêmes conditions par le sel quaternaire ; ceci constitue une preuve supplémentaire que le sel quaternaire est indispensable à la réaction de Sommelet (fig. 22).

L'effet des sels ammoniacaux ajouté au mélange réactionnel est également conforme à ce que l'on pouvait prévoir ; la formation de benzaldéhyde est gênée dans une large mesure par leur présence aux *p*H élevés ; cette action de l'ammoniac est due en partie à l'accélération de la vitesse de formation de méthylènebenzylamine ; il est possible également que l'ammoniac bloque le carbonium en réagissant avec lui.

Nous avons également tenté de réaliser la réaction de Sommelet avec le dérivé de l'acide chloracétique par chauffage de sa solution aqueuse ; nous avons pu mettre en évidence l'apparition d'acide glyoxylique, mais la réaction est très lente et en 3 heures de réaction à 95°, on obtient seulement 1 p. 100 de rendement. Le motif de cette faible réactivité pourrait sans doute être trouvé dans l'attraction du groupe carboxyle par l'ion carbonium, attraction qui éloigne de ce carbonium les hydrogènes susceptibles d'être arrachés au radical méthylcarboxyle et atténue aussi par neutralisation la force attractive du carbonium que le groupe carboxyle contribuerait pourtant à stabiliser ; le modèle moléculaire est tout à fait compatible avec cette hypothèse.

Nous avons également déterminé l'énergie d'activation

de la réaction du dérivé benzylique ; la valeur trouvée est de 28 Cal.

Conclusions

L'étude du mécanisme de la réaction de Sommelet nous a montré qu'elle se produisait très probablement par un réarrangement intramoléculaire ; toutes les conséquences de cette hypothèse qui ont pu être soumises à l'épreuve des faits se sont trouvées convenablement vérifiées ; nous avons ainsi précisé les idées qu'Angyal avait émises et prouvé l'influence des ions carbonium sur cette réaction. L'examen des résultats quantitatifs nous permet même d'affirmer qu'un autre mécanisme n'agit pas simultanément de façon importante. En effet, même dans les cas où l'accord entre théorie et réalité est médiocre, les écarts correspondent à des vitesses réduites et non augmentées ; aux bas *p*H en particulier on aurait pu penser qu'un mécanisme carbonium analogue à celui qu'avait préconisé Angyal pourrait venir s'ajouter au réarrangement intramoléculaire que nous avons vérifié ; on constate au contraire que les chiffres expérimentaux sont inférieurs aux valeurs théoriques. Il apparaît donc qu'un tel mécanisme ne peut contribuer que de façon très limitée à la transformation totale en benzaldéhyde. Angyal avait en particulier pensé à un intermédiaire cyclique, le carbonium dérivé du trimère de la méthylènebenzylamine. Mais nous avons montré qu'aux *p*H supérieurs à 6, ce composé décantait et devenait inactif ; aux bas *p*H par contre, en présence de sels ammoniacaux, il est instable et sa présence est fort problématique. Ce n'est qu'en l'absence de sels ammoniacaux qu'une réaction semblable pourrait avoir lieu et Angyal l'a effectivement observé lorsqu'il chauffe un mélange équimoléculaire de formol et de chlorhydrate de benzylamine vers *p*H 4 ; il obtient, comme nous l'avons déjà dit, 20-25 p. 100 de benzaldéhyde pour 60-65 p. 100 de méthylbenzylamine ; ces proportions montrent que ce n'est pas ce composé qui est ici à l'œuvre, d'autant plus que, d'après les comptes rendus d'Angyal, la vitesse de réaction paraît faible. L'action d'un trimère mixte d'ammoniac et de benzylamine paraît également très improbable. La seule hypothèse qui s'accorde convenablement avec les faits est donc le réarrangement intramoléculaire du sel quaternaire lui-même.

Les résultats obtenus dans le cas du dérivé benzylique nous permettent d'éclairer un peu la question des dérivés substitués sur le noyau aromatique, qui donnent la réaction de Sommelet avec des rendements variables. Il nous semble que l' « effet ortho », étudié par Angyal et ses collaborateurs et qui consiste en une baisse de rendement en aldéhyde aromatique causé par les substituants situés en ortho du groupe $-CH_2N\lessgtr$, pourrait être dû à un ralentissement de la réaction de Sommelet, qui favoriserait indirectement la formation de méthylèneamine inactive par suite de son insolubilité dans le mélange. L'article de Fuson et Denton [22] qui, tentant la préparation de l'aldéhyde dérivé de l'isodurène $C_6H_2(CH_3)_4$, ont obtenu seulement la méthylèneamine correspondante, paraît corroborer cette opinion. Cette réaction parasite est d'autant plus à craindre que le radical aromatique est plus lourd, l'insolubilité du trimère de la méthylèneamine devenant si grande que même pour des *p*H inférieurs à 4 ou 5, on observerait dne décantation. L'usage comme solvant de réaction u'acide acétique aqueux préconisé par Hewett et Angyal, se justifierait donc par la meilleure solubilité du trimère dans ce milieu ainsi que par son caractère ionisant ; il a cependant en grosse quantité l'inconvénient de détruire le composé quaternaire tout autant que le trimère. On peut donc se demander si l'emploi d'un milieu hydroalcoolique, combiné avec l'addition de faibles quantités d'acide acétique, n'assurerait pas à la fois, dans certains cas difficiles, les conditions de solubilité et celles d'acidité nécessaires pour obtenir de meilleurs rendements par un temps de réaction accru. De toute façon, il apparaît souhaitable, pour les réactions délicates, de préparer à l'avance le composé quaternaire, soit par réaction du composé halogéné sur l'H. M. T., soit par synthèse si l'on part de l'amine correspondante. L'utilisation d'un mélange d'H. M. T. et de chlorhydrate de l'amine semble à déconseiller.

CONCLUSIONS

Ces recherches ont précisé un certain nombre de relations entre les divers composés de l'ammoniac et du formol avec les amines. Les produits stables en solution aqueuse dépendent des concentrations des réactifs et de l'acidité. Aux pH inférieurs à 5, on ne trouve en équilibre avec formol et sels ammoniacaux que l'H. M. T. plus ou moins salifiée, ou sa combinaison avec le formol ; si un sel d'amine est également présent, on aura de préférence le sel quaternaire correspondant dont la stabilité dépend du radical fixé à l'azote quaternaire. Nos analyses par le sulfite de

[22] R. FUSON et J. DENTON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 654.

sodium des solutions correspondantes n'indiquent pas la présence de composés moins condensés à pH inférieurs à 7. En milieu plus alcalin, c'est l'H. M. T. qui devient le produit stable, à la faveur de sa transformation en base neutre; elle est parfois accompagnée d'un trimère de méthylèneamine si celui-ci est suffisamment insoluble dans le milieu. Il est possible qu'en présence d'ammoniac, les sels quaternaires fixent à ces pH une molécule d'ammoniac par une réaction probablement incomplète qui leur fait perdre le caractère quaternaire.

Les transformations d'un produit dans l'autre ne sont pas immédiates; on peut par conséquent conserver quelque temps des combinaisons thermodynamiquement instables. Les conditions d'acidité jouent d'ailleurs un rôle important dans ces vitesses de transformation. D'une façon générale, l'alcalinité freine ces transformations : si elle favorise d'habitude l'édification des molécules complexes, elle gêne leur décomposition; l'exemple de l'H. M. T. est particulièrement net à cet égard.

Le sulfite de sodium décompose par étapes la molécule de sel quaternaire en donnant des dérivés aminobisulfitiques, dosables par l'iode en milieu acide. Le mécanisme fait intervenir des ions carbonium dans deux de ces étapes, ce qui semble également probable pour les autres.

La réaction de ces sels quaternaires avec l'ammoniac libère l'amine contenue tout en reformant l'H. M. T. Cette réaction complexe paraît suivre un mécanisme très voisin de celui mis en évidence dans la réaction précédente et mettre également en jeu les mêmes ions carbonium. Cependant, elle se complique parfois de la formation d'un trimère de méthylèneamine insoluble dans l'eau. La préparation d'amine primaire à partir de dérivé halogéné en n'utilisant que des quantités catalytiques d'H. M. T. ne conviendrait donc que pour les amines très solubles dans l'eau et en particulier pour les acides aminés.

L'étude du mécanisme de la réaction de Sommelet montre que les mêmes ions carbonium y jouent le rôle principal. Cette réaction procéderait par un réarrangement intramoléculaire du carbonium né du sel quaternaire. La vérification quantitative de ce mécanisme est excellente de pH 3 à pH 8,5, malgré les réactions parasites qui en compliquent l'étude. Pour les acidités plus fortes, la réaction procède plus lentement que ce mécanisme ne le fait prévoir, plusieurs hypothèses plausibles pouvant être avancées pour expliquer cette discordance assez limitée.

Les trois réactions étudiées se révèlent donc étroitement parentes, en raison de l'intervention des mêmes ions carbonium. Ce rôle des ions carbonium ne paraît pas limité aux réactions des sels quaternaires; on le retrouve dans celles de l'H. M. T. elle-même. Divers auteurs ont d'ailleurs supposé leur intermédiaire dans bien d'autres réactions du formol avec les amines, sans d'ailleurs apporter de preuves de leur existence [12]. *Le mécanisme de la réaction de Sommelet que nous venons de vérifier confirme ces vues; il apporte cependant une précision supplémentaire qui est le caractère intramoléculaire de cette réaction. Le fait de voir ce mécanisme interne prévaloir sur une réaction d'échange d'hydrogène entre deux molécules différentes peut contribuer à expliquer certains traits particuliers des autres réactions du formol qui font intervenir des échanges d'hydrogène de ce genre. Les faciles transformations des composés formol-amine rendent en effet possible la constitution de molécules complexes rapprochant les sites de réaction et favorisant ainsi les échanges d'hydrogène. Les considérations stériques joueraient alors un rôle important dans l'orientation et la vitesse de ces réactions. Ces corps intermédiaires, parfois présents en faible quantité, sont très difficiles à distinguer par les moyens classiques d'analyse. L'emploi des méthodes cinétiques s'est révélé d'une très grande valeur dans nos recherches et paraît la meilleure voie pour vérifier ces mécanismes comme pour en préciser les détails.*

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Forces intermoléculaires dans les liquides organiques.

Vu et arprouvé :
Paris, le 5 avril 1962.
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc ZAMANSKY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE.

P. LE HÉNAFF

Imprimé avec les *Annales de Chimie.* *Le Gérant :* G. Masson

DÉPÔT LÉGAL : 1962, 2e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 3888, MASSON ET Cie, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A., LAVAL, N° 4448. — 7-1962.

Thèse publiée par les *ANNALES DE CHIMIE*, 13e Série, **Tome 7, 1962**